

NUCLEOPHILE SUBSTITUTION AN CYCLOPROPANDIAZONIUM - IONEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität
Bochum

vorgelegt von
Theodor Engbert
aus Tecklenburg

Bochum 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

NUCLEOPHILE SUBSTITUTION AN CYCLOPROPANDIAZONIUM - IONEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität
Bochum



vorgelegt von
Theodor Engbert
aus Tecklenburg
Bochum 1979



Berichterstatter: Prof. Dr. W. Kirmse
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. R. Roth
Tag der mündlichen Prüfung: 9. Februar 1979

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1976 bis September 1978 am Lehrstuhl für Organische Chemie II der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. W. Kirmse danke ich für die Unterstützung und wissenschaftliche Anleitung bei Durchführung dieser Arbeit.

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Allgemeiner Teil	
1. Einleitung	1
2. Aufgabenstellung	7
3. Synthese der Ausgangsverbindungen	9
3.1. Synthese von syn- und anti-11-Amino-tricyclo- [4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid	9
3.2. Synthese von cis- und tr-2-Methylcyclopropyl- amin	10
3.3. Synthese von cis- und tr-2-(Methoxymethyl)- cyclopropylamin	11
3.3.1. Synthese von tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopro- pylamin	11
3.3.2. Synthese von cis-2-(Methoxymethyl)-cyclopro- pylamin	12
3.4. Synthese von tr-2,2,3-d ₃ -Cyclopropylamin	14
4. Desaminierung von syn- und anti-11-Amino- tricyclo[4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid	15
4.1. Desaminierung in wässriger Natriumbromid-Lösung	15
4.2. Desaminierung in Wasser	28
4.3. Diskussion	30
4.3.1. Literatur-Ergebnisse	30
4.3.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse	38
5. Desaminierung von cis- und tr-2-Methylcyclo- propylamin sowie cis- und tr-2-(Methoxymethyl)- cyclopropylamin	41
5.1. Desaminierung von cis- und tr-2-Methylcyclo- propylamin	41
5.2. Desaminierung von cis- und tr-2-(Methoxymethyl)- cyclopropylamin	42
5.3. Auswertung der Desaminierungsergebnisse	45
5.4. Diskussion der Desaminierungsergebnisse	50
6. Desaminierung von tr-2,2,3-d ₃ -Cyclopropylamin	57
6.1. Durchführung und Auswertung	57
6.2. Diskussion der Desaminierungsergebnisse	66
7. Zusammenfassung	67

Experimenteller Teil

8.	Geräte und Betriebsbedingungen	70
8.1.	Analytische Gaschromatographie	70
8.2.	Präparative Gaschromatographie	70
8.3.	Infrarot-Spektroskopie	70
8.4.	^1H -Kernresonanz-Spektroskopie	71
8.5.	Massenspektroskopie	71
8.6.	Schmelzpunkte	71
8.7.	Elementaranalysen	71
9.	Synthese von syn- und anti-11-Amino-tricyclo- [4.4.1.0 1,6] undec-3-en	72
9.1.	Δ^2 -Oktalin-9,10-dicarbonsäure	72
9.2.	Δ^2 -Oktalin-9,10-dicarbonsäuredimethylester	73
9.3.	syn- und anti-Tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en- 11-carbonsäure	74
9.3.1.	11,12-Bis-(trimethylsilyloxy)-tricyclo- [4.4.1.0 1,6] dodeca-3,11-dien	74
9.3.2.	syn- und anti-Tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en- 11-carbonsäure	75
9.4.	Trennung von syn- und anti-Tricyclo[4.4.1.0 1,6] - undec-3-en-11-carbonsäure	76
9.4.1.	3-Hydroxy-4-jod-tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en- syn-11-carbonsäure-lacton	76
9.4.2.	anti-Tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en-11-carbon- säure	77
9.4.3.	syn-Tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en-11-carbon- säure	78
9.5.	syn-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en	79
9.5.1.	syn-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en- hydrochlorid	79
9.5.2.	syn-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en	81
9.6.	anti-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en	82
9.6.1.	anti-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en- hydrochlorid	82
9.6.2.	anti-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en	83
10.	Desaminierung von syn- und anti-11-Amino-tri- cyclo[4.4.1.0 1,6] undec-3-en-hydrochlorid	83
10.1.	Desaminierung von syn-11-Amino-tricyclo- [4.4.1.0 1,6] undec-3-en-hydrochlorid in wässriger Natriumbromid-Lösung	83

10.2.	Desaminierung von anti-11-Amino-tricyclo- [4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid in wäss- riger Natriumbromid-Lösung	84
10.3.	Desaminierung von syn- und anti-11-Amino- tricyclo[4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid bei Zusatz von Natriumperchlorat	84
10.4.	Desaminierung von syn- und anti-11-Amino- tricyclo[4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid bei verschiedenen pH-Werten	85
10.5.	Desaminierung von syn- und anti-11-Amino- tricyclo[4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid in NaBr/D ₂ O	85
10.6.	Präparative Desaminierung von syn- und anti- 11-Amino-tricyclo[4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en- hydrochlorid in Wasser	89
10.7.	Kontrolluntersuchungen zur Desaminierung	93
10.7.1.	Stabilität von syn- und anti-11-Brom-tri- cyclo[4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en; Bestimmung von Korrekturfaktoren	93
10.7.2.	Stabilität von syn- und anti-11-Amino-tri- cyclo[4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid bei Abwesenheit von Natriumnitrit	94
11.	Synthese von cis- Δ^2 -Oktalin-9-carboxaldehyd	94
12.	Hydrierung von cis- Δ^2 -Oktalin-9-carboxaldehyd und eines Desaminierungsproduktes	95
13.	Synthese von syn- und anti-11-Brom-tricyclo- [4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en	95
14.	Umsetzung von syn- und anti-11-Brom-tricyclo- [4.4.1.0 ^{1.6}]undec-3-en mit n-Butyllithium und Kohlendioxid	95
14.1.	Umsetzung von anti-11-Brom-tricyclo[4.4.1.0 ^{1.6}] - undec-3-en	95
14.2.	Umsetzung von syn-11-Brom-tricyclo[4.4.1.0 ^{1.6}] - undec-3-en	96
15.	Synthese von cis- und tr-2-Methylcyclopropyl- amin	96
15.1.	cis-2-Methylcyclopropancarbonsäureamid und tr-2-Methylcyclopropancarbonsäure	96
15.2.	cis-2-Methylcyclopropylamin	96

15.3.	tr-2-Methylcyclopropylamin	98
16.	Desaminierung von cis- und tr-2-Methyl- cyclopropylamin	99
16.1.	Desaminierung von tr-2-Methylcyclopropylamin in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung	99
16.2.	Desaminierung von cis-2-Methylcyclopropylamin in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung	100
16.3.	Präparative Desaminierung in 7-molarer, wäss- riger Natriumbromid-Lösung	100
16.4.	Stabilitäts-Untersuchungen	101
17.	Synthese von tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopro- pylamin	102
17.1.	tr-2-(Hydroxymethyl)-cyclopropancarbonsäure- äthylester	103
17.2.	tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropancarbonsäure- äthylester	104
17.3.	tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropancarbonsäure	105
17.4.	tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin	106
18.	Synthese von cis-2-(Methoxymethyl)-cyclo- propylamin	109
18.1.	cis-1,2-Cyclopropandicarbonsäureanhydrid	109
18.2.	cis-2-(Hydroxymethyl)-cyclopropancarbonsäure- lacton	109
18.3.	cis-2-(Methoxymethyl)-cyclopropancarbonsäure	110
18.4.	cis-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin	112
19.	Desaminierung von cis- und tr-2-(Methoxy- methyl)-cyclopropylamin	113
19.1.	Desaminierung in 7-molarer, wässriger Natrium- bromid-Lösung	113
19.2.	Desaminierung in Wasser	114
19.3.	Präparative Desaminierung in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung	114
19.4.	Kontrolluntersuchungen zur Desaminierung	115
19.4.1.	Stabilität von cis- und tr-2-(Methoxymethyl)- cyclopropylamin bei Abwesenheit von Natrium- nitrit	115
19.4.2.	Stabilität der Desaminierungsprodukte	116

20.	Darstellung der Referenzsubstanzen	117
20.1.	cis- und tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropyl- bromid	117
20.1.1.	1,1-Dibrom-2-(methoxymethyl)-cyclopropan	117
20.1.2.	cis- und tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropyl- bromid	118
20.1.3.	Umsetzung von cis- und tr-2-(Methoxymethyl)- cyclopropylbromid mit n-Butyllithium und Kohlendioxid	120
20.2.	cis-4-Methoxy-2-buten-1-ol	121
20.3.	tr-4-Methoxy-2-buten-1-ol	122
20.4.	4-Methoxy-1-buten-3-ol	123
20.5.	cis- und tr-1-Brom-4-methoxy-2-buten und 3-Brom-4-methoxy-1-buten	125
21.	Synthese von tr-2,2,3-d ₃ -Cyclopropylamin	127
21.1.	tr-2,2,3-d ₃ -Cyclopropancarbonsäure	127
21.2.	tr-2,2,3-d ₃ -Cyclopropylamin	128
22.	Desaminierung von tr-2,2,3-d ₃ -Cyclopropyl- amin	131
22.1.	Desaminierung in 7-molarer, wässriger Natrium- bromid-Lösung	131
22.2.	Desaminierung in Wasser	134
22.3.	Desaminierung von undeutertem Cyclopropyl- amin in 7-molarer, wässriger Natriumbromid- lösung und in Wasser	135
22.4.	Kontrolluntersuchungen zur Desaminierung	136
22.4.1.	Stabilität von Cyclopropylamin bei Abwesen- heit von Natriumnitrit	136
22.4.2.	Stabilität von Cyclopropylbromid unter Des- aminierungsbedingungen	136
23.	Darstellung von cis- und tr-2,2,3-d ₃ -Cyclo- propylbromid	137
24.	Spektrenanhang	139
25.	Literaturverzeichnis	152

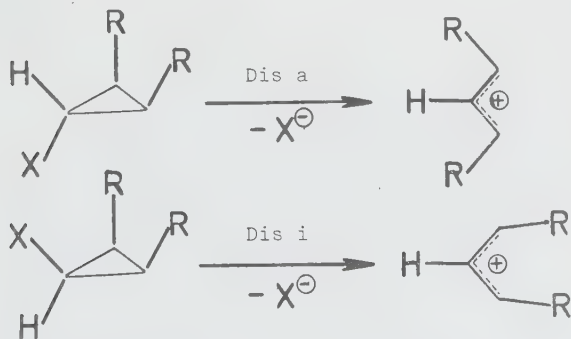
1. Einleitung

Cyclopropane haben seit ihrem ersten Bekanntwerden das Interesse des organischen Chemikers auf sich gezogen. Eine besonders im Mittelpunkt vieler Erörterungen stehende Eigenschaft dieser funktionellen Einheit ist ihre ausgeprägte Neigung zur Ringöffnung, die zu Allyl-derivaten führt.

Die von Woodward und Hoffmann ¹⁾ aufgestellten Regeln zur Erhaltung der Orbitalsymmetrie besagen, daß die Ringöffnung von Cyclopropyl-Kationen auf disrotatorische Weise erfolgt; die Drehrichtung ist hierbei nicht festgelegt, sie hängt nur von sterischen Faktoren ab. Nach verschiedenen theoretischen Berechnungen am unsubstituierten Grundkörper ist die "verbotene" Konrotation mit einer erheblich höheren Aktivierungsenergie verbunden: Die Werte schwanken zwischen 40,2 und 310,2 kJ/mol (bzw. 9,6 und 74,1 kcal/mol) ²⁾⁻⁴⁾.

Erfolgen Ionisierung und Ringöffnung in einem konzertierten Prozeß, dann drehen sich die in cis-Stellung zur Abgangsgruppe befindlichen Substituenten R nach innen (Dis i) und die entsprechenden trans-ständigen Gruppen nach außen (Dis a):

Schema 1



Nach einem Vorschlag von DePuy ⁵⁾ läßt sich die Bevorzugung dieser disrotatorischen Drehrichtung wie folgt interpretieren: Bei der Ringöffnung unterstützen die Elektronen der aufbrechenden σ -Bindung den Austritt der

nucleofugen Gruppe X in einer Art "interner S_N2 -Reaktion"⁶⁾. Eine Begünstigung von wenigstens 84 kJ/mol (bzw. 20 kcal/mol) wurde für diesen Fall der Disrotation angegeben²⁾. Solvolysen werden durch diese anheimere Unterstützung um einen Faktor von mindestens 10^4 bis 10^5 beschleunigt⁶⁾.

Alle experimentellen Befunde, die zu diesem Problemkreis erhalten wurden, bestätigen einheitlich die Richtigkeit dieser Aussagen; ein konzentrierter Ablauf von Ionisierung und Ringöffnung wurde bei den sehr zahlreich untersuchten Solvolysen fast aller monocyclischen Halogenide, Tosylate, Triflate und ähnlicher Cyclopropanderivate gefunden⁶⁾⁻⁹⁾.

Cyclopropanderivate erhielt man nur dann, wenn sich in α -Stellung zur austretenden Gruppe ein Kation-stabilisierender Substituent wie Phenyl¹⁰⁾, Cyclopropyl¹¹⁾, SR¹²⁾, OR¹³⁾, NR₂¹⁴⁾, Vinyl¹⁵⁾ und Alkynyl¹⁶⁾ befand. In diesen Fällen wurde ein Zweischnittmechanismus mit einem stabilisierten Cyclopropyl-Kation als Zwischenstufe angenommen.

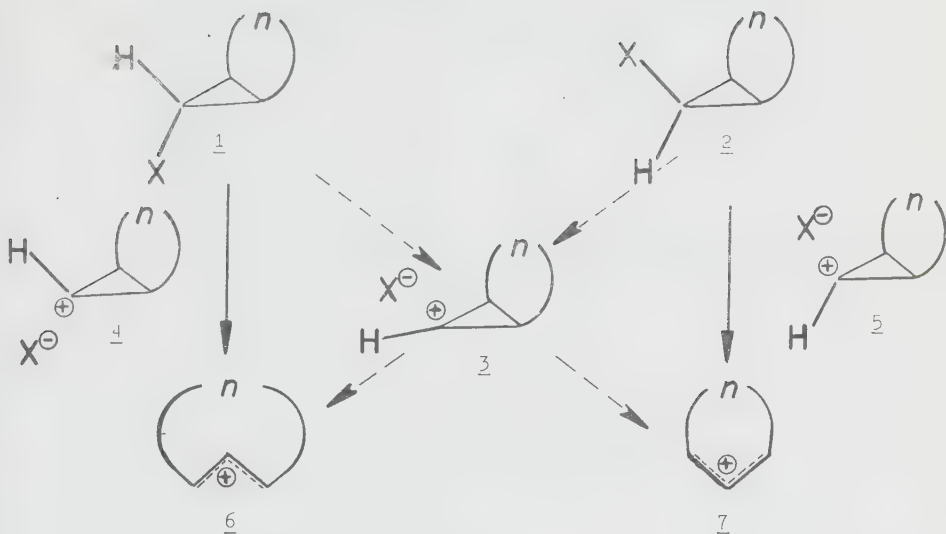
Unter Ringerhaltung verläuft die Solvolyse von Cyclopropyl-Substraten auch dann, wenn der Dreiring in ein bi- oder tricyclisches Gerüst eingebaut ist, das die geforderte synchrone Ringöffnung aus sterischen Gründen unmöglich macht. Bei Bicyclo[n.1.0.] alkyl-Derivaten ist im Fall der exo-Verbindung 1 (siehe Schema 2) die elektronisch begünstigte Disrotation bei kleinem "n" aus Spannungsgründen erschwert, da sie zu einem trans, trans-Cycloalkenyl-Kation führt. Bei der endo-Verbindung 2 wurden dagegen mit abnehmendem "n" erhöhte Solvolysengeschwindigkeiten gefunden; hier entstehen unter Abbau von Spannungsenergie die stabileren cis,cis-Cycloalkenyl-Kationen⁸⁾¹⁷⁾.

Ist der Dreiring Bestandteil eines tricyclischen Systems mit Propellan-Struktur, so sollte bei hinreichend kleinem "n" und "m" die Ringöffnung unabhängig von der



- a) X = Y = Br, Cl
- b) X = H, Y = Br, Cl
- c) Y = H, X = Br, Cl

Schema 2



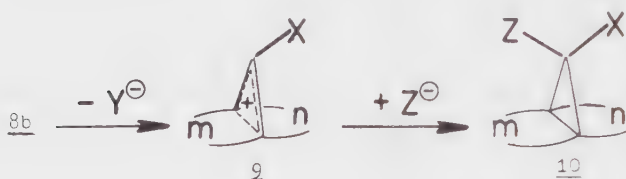
Stellung der Abgangsgruppe so sehr erschwert sein, daß nur noch die zur Cyclopropyl-Allyl-Umlagerung konkurrierenden Reaktionen ablaufen.

Dies wurde vor allem durch Arbeiten von Warner¹⁸⁾¹⁹⁾, Ledlie²⁰⁾²¹⁾²²⁾ und Reese²³⁾ bestätigt, die sich mit den Solvolysen von Di- und Monohalopropellanan der Struktur 8 beschäftigten. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß die Cyclopropyl-Allyl-Umlagerung noch verantwortlich für die Hauptmenge der Produkte ist, wenn "n" bzw. "m" im zur Abgangsgruppe gegenüberliegenden Ring mindestens 4 ist; bei Werten kleiner als 4 werden jedoch hauptsächlich ringerhaltene oder davon abzuleitende Produkte gefunden.

Als Zwischenstufe bei der Bildung von bi- bzw. tricyclischen Produkten wurde die Existenz eines teilgeöffneten Cyclopropyl-Kations postuliert, in dem die geforderte Disrotation zwar eingeleitet, aber aus Spannungsgründen nicht vollständig ist. Im resultierenden, "nicht klassischen" Kation ist die positive Ladung auf alle drei Cyclopropan-Kohlenstoffatome verteilt. Mit diesen Vorstellungen

im Einklang stehen die beobachtete Retention bei Bildung der ringerhaltenen Produkte, sowie die hohe Stereospezifität, mit der die ringgeöffneten Produkte z.T. gebildet werden.

Schema 3



Anstelle des nicht-klassischen Kations 9 wurde von einigen Autoren¹⁸⁾²⁰⁾ ein klassisches Kation 11 für solche Fälle gefordert, in denen trotz einer sterisch möglichen Ringöffnung ausschließlich ringerhaltene Produkte unter Retention entstanden:



Dieses Kation, in dem die positive Ladung lokalisiert ist, soll aufgrund seiner nicht-planaren Struktur nur die Bildung von Retentionsprodukten ermöglichen.

Für den unsubstituierten Grundkörper ergaben allerdings theoretische Berechnungen²⁾²⁴⁾, daß ein nicht-planares Cyclopropyl-Kation mit abgewinkeltem α -Substituenten um 25 bis 63 kJ/mol (bzw. 6 bis 15 kcal/mol) instabiler als ein planares Kation sein soll. Die größere Stabilität des planaren Cyclopropyl-Kations ist lt. Kutzelnigg²⁴⁾ aber nicht mit einer endlichen Lebensdauer verbunden, da es ohne Aktivierungsenergie zum Allyl-Kation öffnet. Andere Autoren²⁾⁻⁴⁾ berechneten ebenfalls keine oder nur sehr geringe Aktivierungsenergien.

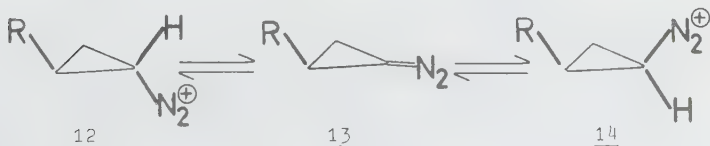
Einem planaren Cyclopropyl-Kation, wie es in Schema 2 eingezeichnet ist, ist nach Ansicht von Kutzelnigg²⁴⁾ auch deswegen keine Bedeutung zuzumessen, da eine pyramidale Vorstufe nicht zum planaren Kation einebnet, solange sie den erheblich attraktiveren Weg der direkten Ringöffnung einschlagen kann. Dieser Prozeß wird von allen Theoretikern als völlig aktivierungslos angesehen²⁾³⁾⁴⁾²⁴⁾.

Nach den bisherigen Ausführungen ist es verständlich, daß bei der Solvolyse monocyclischer Systeme nur in wenigen Fällen ringerhaltene Produkte gebildet wurden. In einigen dieser Fälle, in denen Substrate mit Kation-stabilisierenden α -Substituenten eingesetzt wurden, konnten überzeugende Hinweise für das intermediäre Auftreten planarer Cyclopropyl-Kationen gewonnen werden²⁵⁾²⁶⁾.

Im Gegensatz zu Solvolysen führt der Zerfall von Cyclopropandiazonium-Ionen auch dann zu ringerhaltenen Produkten, wenn ansonsten ausschließlich Ringöffnung beobachtet wird. Allerdings ist beim Zerfall der Diazonium-Ionen im schwach sauren Milieu - wie es zur Desaminierung von Aminen mittels Nitrit erforderlich ist - der Prozentsatz ringerhaltener Produkte selbst bei Anwesenheit starker Nucleophile recht klein. In einem basischen Milieu wird dagegen die Ringerhaltung zur bevorzugten Reaktion, wie anhand der basischen Zersetzung des unsubstituierten und vieler substituierter N-Cyclopropyl-N-nitrosoharnstoffe gezeigt werden konnte²⁷⁾.

Zum Studium der Ringsubstitution eignet sich diese Methode jedoch nur bedingt: Infolge Bildung der Diazoverbindung 13 (siehe Schema 4) kommt es mit zunehmender Basizität des Reaktionsmediums zur verstärkten Äquili-

Schema 4

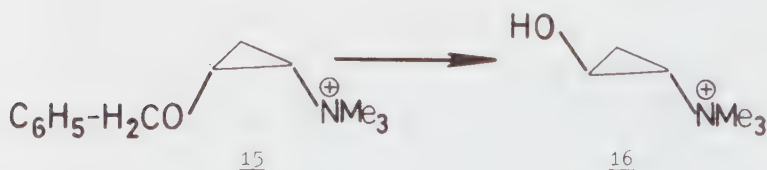


brierung zwischen den cis- und trans-Diazonium-Ionen 12 und 14 - noch vor dem Austritt des Stickstoffs, so daß Aussagen über den stereochemischen Ablauf des Substitutionsprozesses nicht möglich sind.

In jüngster Zeit ist ausgehend von theoretischen Berechnungen eine retentive S_N2 -Substitution postuliert worden²⁸⁾²⁹⁾. Für eine solche Reaktion konnten jedoch trotz mancher Bemühungen³⁰⁾³¹⁾ bisher keine experimentellen Belege gefunden werden. Im Cyclobutan-System haben im Gegenteil mehrere Untersuchungen den Beweis für eine unter Inversion verlaufende S_N2 -Substitution erbracht³⁰⁾.

Untersuchungen an Cyclopropanderivaten³¹⁾ haben dagegen weder für den retentiven noch für den unter Inversion verlaufenden S_N2 -Prozeß Belege liefern können. Ein erster Hinweis auf eine unter Inversion verlaufende S_N2 -Substitution ist möglicherweise in einer Beobachtung von Kunze³²⁾ zu sehen, der bei Behandlung von (cis-2-Benzoyloxy-cyclopropyl)-trimethylammoniumjodid 15 mit 57%iger, wässriger Jodwasserstoffsäure ausschließlich das (tr-2-Hydroxy-cyclopropyl)-trimethylammoniumjodid 16 erhielt.

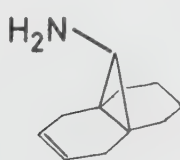
Schema 5



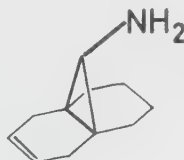
2. Aufgabenstellung

Nach den obigen Ausführungen ist die Methode der Desaminierung besonders geeignet, Einblicke in die Natur der Dreiring-Substitution zu bekommen. Am Zerfall geeigneter β -substituierter Cyclopropandiazonium-Ionen sollten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob der zu ringerhaltenen Produkten führende Zerfall über ein diskretes Cyclopropyl-Kation verläuft oder eher als S_N2 -Substitution zu verstehen ist. Bei der letzteren Möglichkeit kam es besonders darauf an, zwischen der unter Inversion und einer eventuell unter Retention verlaufenden S_N2 -Reaktion zu unterscheiden.

Zur Erzeugung der entsprechenden Diazonium-Ionen wurde eine Reihe von spezifisch substituierten Cyclopropylaminen hergestellt und in wässriger Natriumbromid-Lösung unter schwach sauren Bedingungen desaminiert. Eingesetzt wurden zunächst zwei Amine mit Propellan-Struktur, die syn- bzw. anti-konfigurierten 11-Aminotricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undec-3-ene syn-17 und anti-17 :

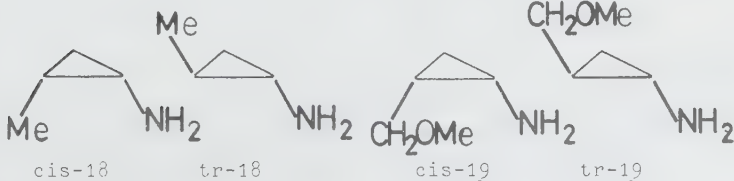


syn-17



anti-17

Hier war wegen des starr eingebauten Dreiringes eine hohe Ausbeute an ringerhaltenen Produkten zu erwarten, bei den ferner untersuchten, monocyclischen Systemen 18, 19 und 20 dagegen nicht.

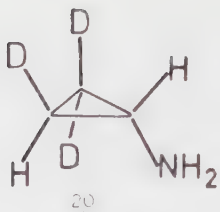


cis-18

tr-18

cis-19

tr-19



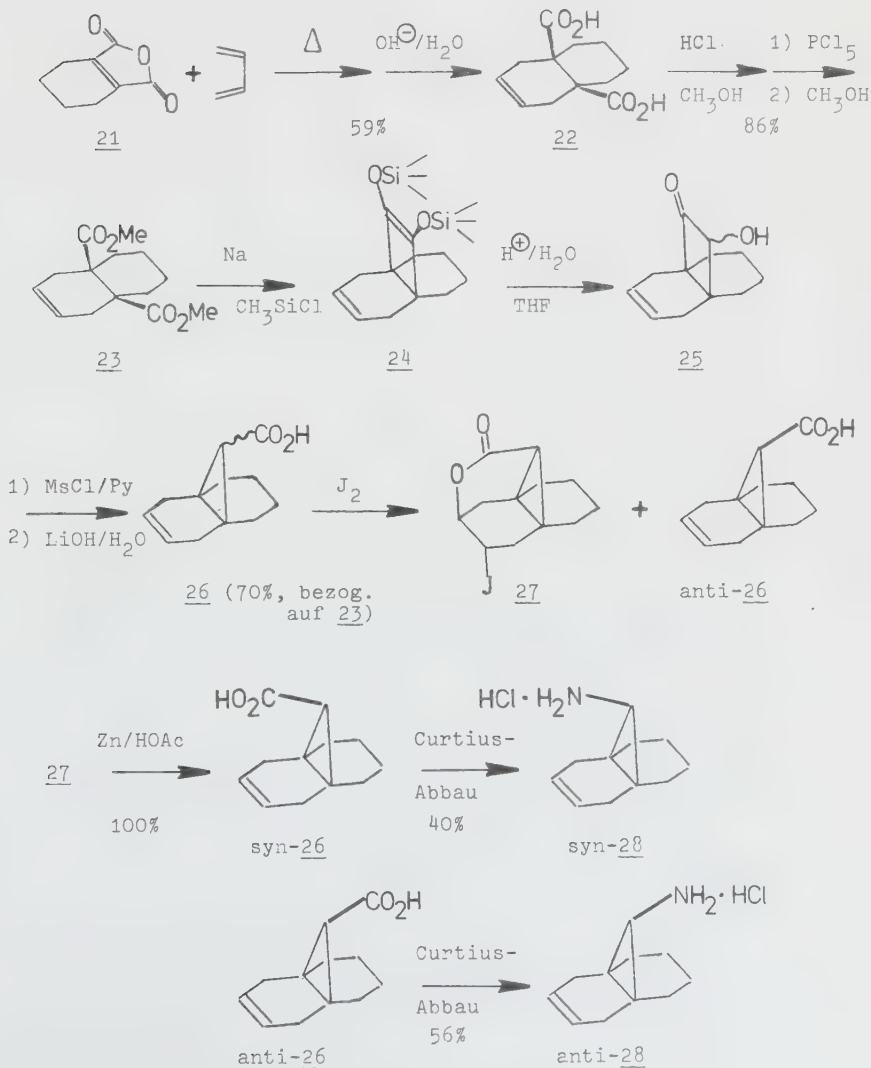
Ein Vorteil dieser Systeme ist der Wegfall des starren, tricyclischen Gerüsts, das die Ausbildung eines teilgeöffneten Cyclopropyl-Kations ermöglicht. Frei von jeder produktbestimmenden Beeinflussung durch β -ständige Substituenten ist nur das trideuterierte Cyclopropylamin 20 mit trans-Position der beiden verbleibenden ^1H -Protonen.

3. Synthese der Ausgangsverbindungen

3.1. Synthese von syn- und anti-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid (syn- und anti-28)

Der Syntheseweg ist in Schema 6 dargestellt:

Schema 6



Durch Addition von Butadien an Tetrahydrophthalensäureanhydrid 21 stellte man nach Vorschriften von Alder³³⁾ und Ginsburg³⁴⁾ Δ^2 -Oktalin-9,10-dicarbonsäure 22 her. Nach successiver Veresterung beider Säuregruppen wurde der Dimethylester 23 durch Acyloin-Kondensation und anschließende Ringverengung zu syn- und anti-Tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en-11-carbonsäure 26 umgesetzt. Aus dem Gemisch der beiden Isomeren konnten nach Anwendung der Jodlacton-Trennung³⁵⁾ und anschließendem Umkristallisieren die Säuren syn-26 und anti-26 isomerenfrei und in etwa gleichen Mengen erhalten werden.

Diese Methode zur Darstellung von 26 stellt eine brauchbare Alternative zum bislang üblichen Weg über die entsprechenden Bromide und deren Umsetzung mit Magnesium und Kohlendioxid dar. So betrug die Gesamtausbeute bei Herstellung der Säuren syn-26 und anti-26 nach diesem Verfahren nur 8%³⁵⁾. Die in dieser Arbeit angewandte Methode führt dagegen zu einer 35%igen Ausbeute.

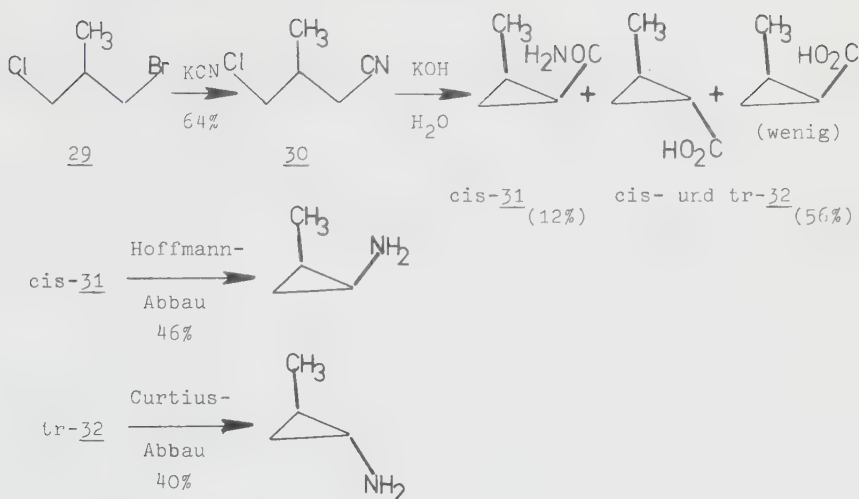
Curtius-Abbau in der Modifikation von Weinstock³⁶⁾ lieferte im letzten Schritt der Synthese die gewünschten Amine bzw. deren Hydrochloride.

3.2. Synthese von cis- und trans-2-Methylcyclopropylamin (cis- und tr-18)

Die Darstellung der beiden Amine cis-18 und tr-18 wurde erreicht durch Curtius-Abbau der trans-2-Methylcyclopropan-carbonsäure 32 bzw. durch Hoffmann-Abbau des cis-2-Methylcyclopropan-carbonsäureamids 31 (siehe Schema 7). 31 und 32 sind nach einer Vorschrift von Applequist und Peterson³⁷⁾ durch Ringschluß von β -Methyl- γ -chlorobutyronitril 30 und anschließende, kinetisch kontrollierte Verseifung weitgehend isomerenfrei zugänglich.

Ferner war es möglich, die Amine cis-18 und tr-18 durch präparative Gaschromatographie zu trennen.

Schema 7



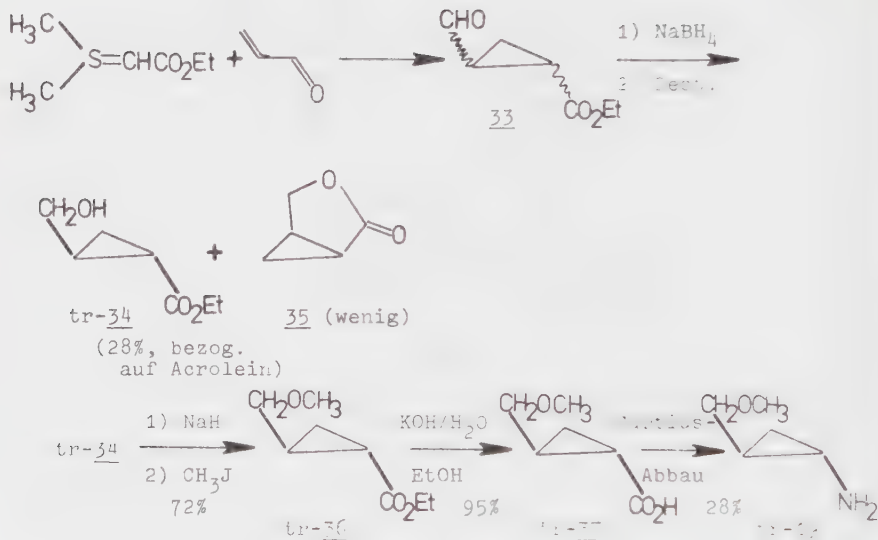
3.3. Synthese von cis- und trans-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin (cis- und tr-19)

3.3.1. Synthese von tr-19

2-Formylcyclopropancarbonsäureäthylester 33 (85% tr, 15% cis) wurde nach einer Methode vor. Payne³⁸⁾ aus Acrolein und Äthyl dimethyl-sulfuranylideneacetat dargestellt. Nach Reduktion des Rohproduktes mit Natriumborhydrid und Destillation des Produktgemisches wurde tr-2-(Hydroxymethyl)-cyclopropancarbonsäureäthylester in 99%iger isomerer Reinheit erhalten.

Verätherung mit Methyljodid / Natriumhydrid und anschließende Verseifung lieferte die Carbonsäure tr-37, aus der man durch Curtius-Abbau in gewohnter Weise das gewünschte Amin tr-19 erhielt.

Schema 8



3.3.2. Synthese von cis-19

Ausgehend von Cyclopropanedicarbonsäureanhydrid 38, das am günstigsten nach Methoden von McCoy³⁹⁾ und Wheeler⁴⁰⁾ (siehe Schema 9) zu erhalten ist, wurde über die Stufe des γ -Lactons 35 ausschließlich die cis-konfigurierte Säure 37 erhalten. Durch Curtius-Abbau wurde wie beim tr-Isomeren: das entsprechende Amin cis-19 erhalten.

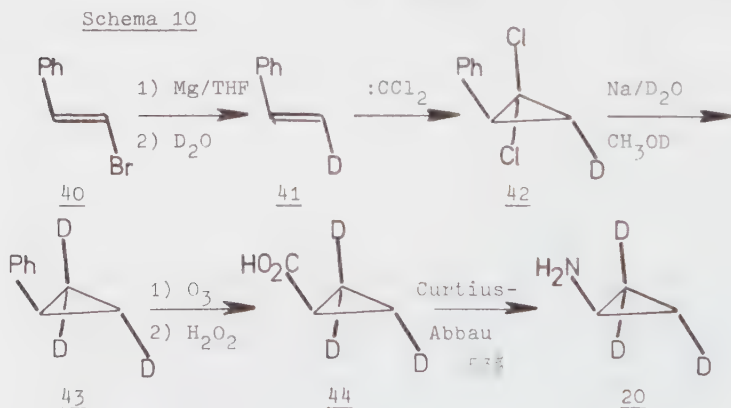
Die Reduktion des Anhydrids 38 zum Lacton 35 mittels Lithiumaluminiumhydrid erfolgte in Anlehnung an Vorschriften von Bloomfield und Lee⁴¹⁾, die auf diese Weise bereits eine Reihe anderer mono- und bicyclischer Anhydride zu γ -Lactonen reduzierten. Andere Verfahren zur Darstellung des Lactons 35 sind zwar bekannt⁴⁰⁾⁴²⁾; sie sind dieser Methode jedoch hinsichtlich Ausbeute und Leichtigkeit des Zugangs unterlegen. Die in Abschnitt 3.3.1. beschriebene Umsetzung von Acrolein mit Äthyl dimethyl-sulfuranylideneacetat lieferte zwar auch cis-konfiguriertes 33; nach Reduktion und Destillation wurde das Lacton 35, das bei

Zur Methylierung aller noch nicht verätherten Alkoxid-Funktionen erfolgte die Zugabe des Dimethylsulfats; die vorhergehende Behandlung mit Natriumhydrid sollte evtl. durch das Lösungsmittel verursachte Protonierungen rückgängig machen.

Die Gefahr, nicht umgesetztes Ausgangsmaterial zurückzugewinnen, ist bei dieser Umsetzung recht hoch. Die in mehreren Ansätzen gefundenen Umsätze schwankten zwischen 50 und 90%. Die auf umgesetztes Lacton 35 bezogenen Ausbeuten waren jedoch immer größer als 70%.

3.4. Synthese von trans-2,2,3-d₃-Cyclopropylamin 20

Der Syntheseweg, der bis zur Stufe der Carbonsäure 44 nach Vorschriften von Lambert und Kobayashi⁴⁴⁾ verlief, ist im folgenden Schema dargestellt.



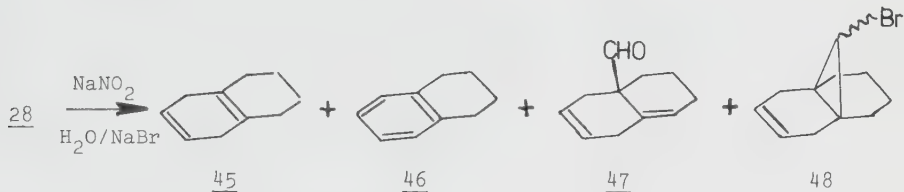
Die Ausbeute bis zur Stufe der Carbonsäure 44 betrug 42%, bezogen auf eingesetztes Bromstyrol 40.

Der Deuterierungsgrad des Cyclopropanringes im d₃-Cyclopropylamin 20 wurde aus den ¹H-NMR-Spektrum zu 58,2 ± 0,3%, die isomere Verunreinigung durch cis-konfiguriertes Material zu 13,0 ± 0,6% bestimmt.

4. Desaminierung von syn- und anti-11-Amino-tricyclo
[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid 28

4.1. Desaminierung in wässriger Natriumbromid-Lösung

Bei der unter schwach sauren Bedingungen mit Natrium-
nitrit durchgeführten Desaminierung von syn- und anti- 28
konnten die folgenden Produkte identifiziert werden:



Die Produktzusammensetzung wurde durch gaschromatographische
Analyse der Äther-Extrakte ermittelt (siehe Tabellen I und II).

Tabelle I, Ergebnisse der Desaminierung von syn-28

Kern- ziff.	[NaBr] mol/l	pH- Wert	Dauer in h	Bemer- kungen	rel. Ausbeuten; Summe=100%					Rest	abs. Ausb. an 48	Ret/Inv
					<u>45</u>	<u>46</u>	<u>47</u>	syn- <u>48</u>	anti- <u>48</u>			
R ₁	0,1	3,0-5	3,5		8,0	9,0	0,8	61,07	0,63	20,5	7,5%	96,9
R ₂	0,2	"	"		6,7	7,6	1,8	67,65	0,65	15,6	12%	104,1
R ₃	0,4	"	"		6,3	7,2	0,5	74,64	0,76	10,6	18 "	98,2
R ₄	0,6	"	"		5,4	8,8	0,5	78,14	0,86	6,3	17 "	90,9
R ₅	0,8	"	"		2,4	4,2	0,2	87,80	0,90	4,5	24 "	97,6
R ₆	1,0	"	"		1,9	2,7	0,3	89,01	0,99	5,1	42 "	89,9
R ₇	1,75	"	19		0,1	0,3	0,5	98,02	1,18	<0,1	48 "	83,1
R ₈	2,0	"	17		"	0,5	1,9	95,73	1,27	0,6	66 "	75,4
R ₉	3,0	"	"		"	0,8	8,0	88,64	1,26	1,3	56 "	70,3
R ₁₀	4,0	"	"		"	1,9	16,1	75,13	1,37	5,5	48 "	54,8
R ₁₁	5,0	"	"		"	2,2	14,6	78,70	1,90	2,6	46 "	41,4
R ₁₂	6,0	"	"		"	0,8	6,4	87,38	2,82	2,6	44 "	31,0
R ₁₃	7,0	"	"		"	2,3	9,2	81,44	2,96	4,1	41 "	27,5
R ₁₄	4,0	2,0-5	2,0		0,7	0,9	3,8	86,76	1,64	6,2		52,9
R ₁₅	4,0	3,5-4,0	"		0,9	1,1	5,7	85,96	1,64	4,7		52,4
R ₁₆	2,0	3,0-5	19	+NaClO ₄	<0,1	2,0	7,0	87,37	3,03	0,6	39 "	28,8
R ₁₇	6,0	"	"	in D ₂ O	"	0,8	2,1	93,87	3,03	0,2		31,0

Tabelle II, Ergebnisse der Isomerisierung von anti-77

Kenn- ziffer	[NaBr] mol/l	pH- Wert	Dauer in h	Bemer- kungen	rel. Ausbeuten, %					restl. an 48	Reten- zeit	
					45	46	47	syn-46	anti-46			
R ₁	0,1	3,0-5	2,0		2,3	1,8	0,6	0,52	49,58	45,2	21%	95,7
R ₂	0,2	"	"		1,6	1,4	0,6	0,75	61,65	34,0	27 "	82,5
R ₃	0,4	"	"		1,1	0,9	0,4	0,84	75,16	21,6	46 "	89,5
R ₄	0,6	"	"		1,2	1,0	0,3	0,94	76,36	20,2	56 "	81,2
R ₅	0,8	"	"		0,9	1,0	0,3	1,03	80,37	16,4	60 "	78,5
R ₆	1,0	"	"		0,9	1,1	0,2	1,17	81,13	15,5	72 "	69,5
R ₇	1,75	"	19		<0,1	<0,1	0,4	1,39	98,21	<0,1	83 "	70,7
R ₈	2,0	"	17		"	<0,1	1,7	1,41	95,99	1,9	84 "	68,1
R ₉	3,0	"	"		"	0,3	3,2	1,74	94,16	0,6	76 "	54,1
R ₁₀	4,0	"	"		"	1,5	10,5	2,09	83,51	2,4	66 "	40,1
R ₁₁	5,0	"	"		"	2,1	10,5	2,95	81,15	3,3	48 "	27,5
R ₁₂	6,0	"	"		"	0,5	2,5	4,10	91,70	1,2	54 "	22,4
R ₁₃	7,0	"	"		"	2,6	3,3	2,24	88,64	2,1	55 "	11,4
R ₁₄	4,0	2,0-5	2,0		0,2	0,4	3,7	2,24	89,86	3,6	40,1	
R ₁₅	4,0	3,5-4,0	"		<0,1	0,3	3,6	1,99	89,71	4,4	45,1	
R ₁₆	2,0	3,0-5	19	+NaClO ₄	0,6	3,9	6,5	3,20	83,60	2,2	60 "	26,1
R ₁₇	6,0	"	"	in D ₂ O	<0,1	0,5	1,1	4,43	93,07	0,9	21,8	

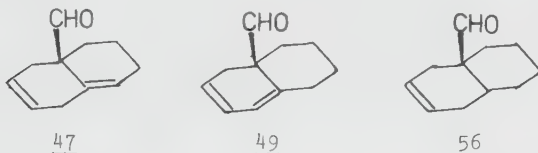
Die Daten der Tabellen I und II sind mit Ausnahme der Abso-
lutausbeuten, die über Naphtalin als Standard ermittelt
wurden, nicht korrigiert.

Die Identifizierung der angeführten Produkte erfolgte
anhand von authentischen Proben durch Vergleich der gas-
chromatographischer Retentionszeiten sowie der IR- und
¹H-NMR-Spektren. Die Struktur des Produktes 47 konnte nicht
eindeutig bestimmt werden. Sein ¹H-NMR-Spektrum weist bei
 $\delta=9,6\text{ppm}$ ein scharfes Singulett (rel. Peakfläche: 1) auf,
anhand dessen auf eine Aldehyd-Funktion geschlossen werden
kann. Die weiteren Signale bei $\delta= 4,30-4,85\text{ ppm}$ (rel. Peak-
fläche: 3) und bei $\delta= 1,10-2,95\text{ ppm}$ (rel. Peakfläche: 10)
sind vereinbar mit der Annahme von 3 vinylischen und 10
aliphatischen Protonen.

Im Massenspektrum der Verbindung 47 erscheint der
M⁺-Peak bei m/e = 162. Dies ergibt bei Annahme von 11 Koh-
lenstoff- und einem Sauerstoffatom in Übereinstimmung mit

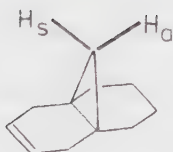
den NMR-Daten die Bruttoformel $C_{11}H_{14}O$ und beweist das Vorliegen von 5 Doppelbindungs-Äquivalenten. Zur Bestätigung des Kohlenstoffgerüsts wurde Δ^2 -Oktalin-9-carboxaldehyd 56 synthetisiert und anschließend über Palladium/Aktivkohle hydriert. Die Produktzusammensetzung nach Hydrierung war die gleiche wie bei der analogen Hydrierung von 47.

In Verbindung mit den mechanistischen Überlegungen von S.25ff sind daher nur noch die beiden Strukturen 47 und 49 diskutabel.



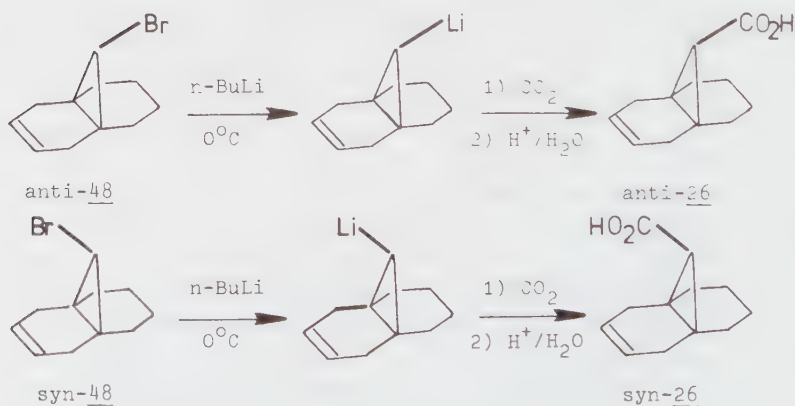
Hinweise, daß es sich eher um Verbindung 47 handeln könnte, ergeben sich bei näherer Betrachtung des 1H -NMR-Spektrums. Das bei höherem Feld erscheinende komplexe Signal zerfällt in drei, allerdings schlecht getrennte Signalgruppen der ungefähren relativen Intensität 2:4:4, wobei die Signalgruppe mit der Intensität 2 bei tieferem Feld erscheint. Ordnet man diese Gruppe den in zweifacher Hinsicht allylständigen Methylenprotonen an C-4 (im Vorschlag 47) zu, so verbleiben als einfach allylständige und als nicht allylständige Protonen jeweils 4 - im Einklang mit den beobachteten Signal-Intensitäten. Eine ähnlich einleuchtende Erklärung liefert der Strukturvorschlag 49 nicht.

Die Konfiguration der im Zusammenhang dieser Arbeit besonders interessierenden tricyclischen Bromide 48 ergab sich zum einen aus ihren 1H -NMR-Spektren: Von Paquette³⁵⁾ wurde darauf hingewiesen, daß im Δ^3 -Tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]-System das über der Doppelbindung befindliche Cyclopropyl-Proton H_s generell um etwa 0,26 ppm gegenüber dem Proton H_a zu tieferem Feld verschoben ist.



Zum anderen konnten durch Umsetzung der Bromide 48 mit n-Butyllithium die entsprechenden Lithium-organisierten Verbindungen und daraus mit festem Kohlendioxid die stereochemisch eindeutig definierten Carbonsäuren 26 erhalten werden. Die gesamte Umsetzung verläuft bei hinreichend tiefen Temperaturen unter völliger Konfigurationserhaltung, wie durch Untersuchungen von Warner⁴⁵⁾ an einem ähnlichen System bestätigt wurde. Im Falle der Bromide 48 blieben noch bei 0°C Epimerisierungen völlig aus.

Schema 11

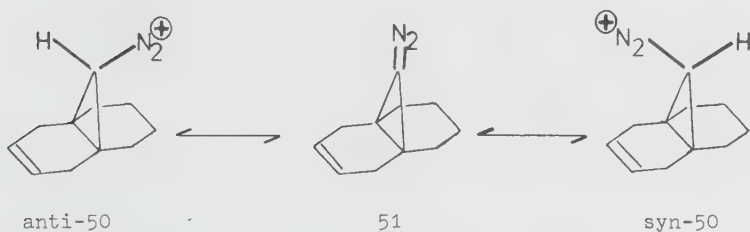


Die neben den Bromiden syn-48 und anti-48 auftretenden Kohlenwasserstoffe 45 und 46 waren leicht zu identifizieren. Ihr ohnehin relativ kleiner Anteil sinkt noch mit steigender Natriumbromid-Konzentration. Das Dihydro-tetralin 45 scheint unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil zu sein, wie das nur noch spurenweise Auftreten bei längerer Desaminierungsdauer zeigt. Der Anteil der

Kohlenwasserstoffe ist bemerkenswerterweise bei der Desaminierung von syn-28 deutlich höher als bei der Desaminierung des anti-Isomeren. Beim aldehydischen Produkt 47 ist ein solcher Effekt infolge der stark schwankenden Produktanteile weniger gut feststellbar - erstaunlich ist hier der relativ hohe Anteil von 16 bzw. 11% in 4 bis 5 molarer Natriumbromid- Lösung.

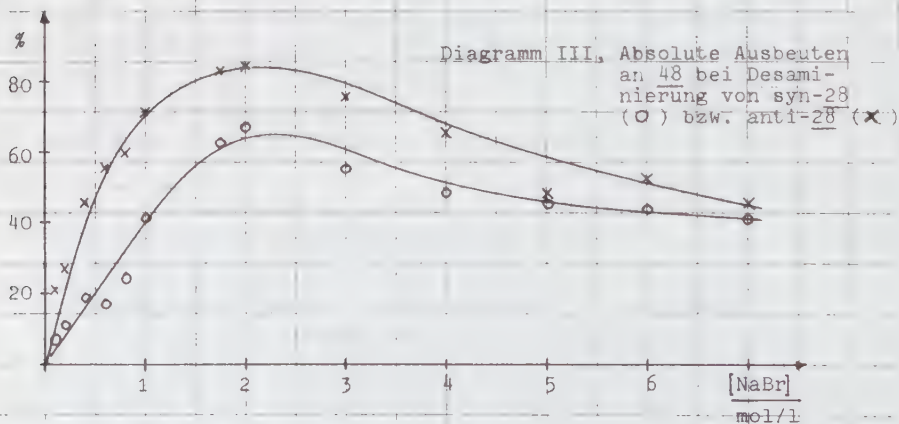
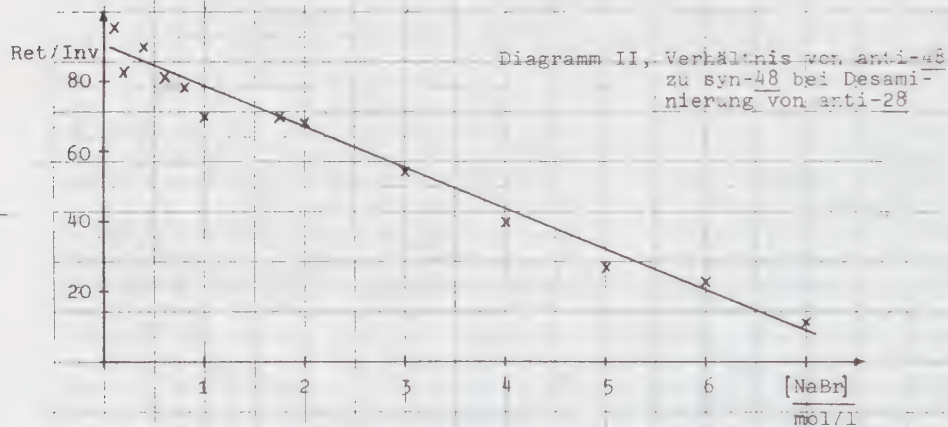
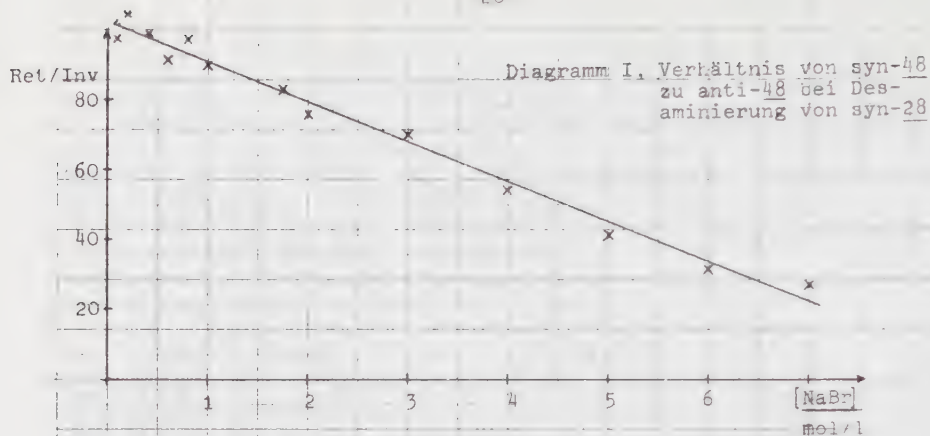
Aufschlußreich für mechanistische Überlegungen ist das Verhältnis von Retention zu Inversion bei Bildung der Bromide syn-48 und anti-48. Von den Desaminierungen zahlreicher Amine ist bekannt, daß die hierbei gebildeten Diazonium-Ionen zur Diazoverbindung deprotoniert werden können. Die damit verbundene Möglichkeit der Epimerisierung im Fall der Diazonium-Ionen syn-50 und anti-50 zeigt Schema 12:

Schema 12



Dieser Weg ist naturgemäß in saurer Lösung von geringerer Bedeutung als in basischer. So wurde z.Bsp. im Falle der unter schwach sauren Bedingungen erzeugten 7-exo- bzw. 7-endo-Norcarandiazonium-Ionen eine Epimerisierung von 8,7 bzw. 9,7% festgestellt, während unter basischen Bedingungen ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3$) eine vollständige endo $\rightarrow$ exo Epimerisierung eintrat⁴⁶⁾.

Wie aus den Diagrammen I und II ersichtlich ist, führt der Zerfall der Diazonium-Ionen syn-50 und anti-50 unter den schwach sauren Bedingungen der Desaminierung mit Natriumnitrit besonders bei niedrigen Natriumbromid-Konzentrationen zu hohen Werten für das Verhältnis von Retention zu Inversion; mit zunehmender Bromid-Konzentration ist ein etwa linearer Abfall zu verzeichnen.



Da die zur Desaminierung eingesetzten Aminhydrochloride syn-28 und anti-28 nicht absolut isomerenrein waren (isomere Verunreinigung bei syn-28: $1,0 \pm 0,2 \%$, bei anti-28: $0,8 \pm 0,2 \%$), sind die Werte, wie sie bei Erstellung der Diagramme I und II verwendet wurden, zu korrigieren. Im Falle niedriger Natriumbromid- Konzentration führt dies allerdings zu Werten mit sehr hoher Streubreite: Aus dem Ret./Inv.-Verhältnis von 90 bis 100 beim syn-Isomeren ergibt sich nach Korrektur ein Wert im Bereich von 320 bis ∞ , beim anti-Isomeren entsprechend aus 80 bis 90 ein korrigierter Wert von 150 bis 900.

Unberührt von dieser hohen Streubreite bleibt die aus diesen Werten abzuleitende sehr hohe Stereospezifität bei der Produktbildung. Aus ihr geht hervor, daß die Diazoverbindung 51 und jeder andere Weg der Epimerisierung zumindest bei Bromid-Konzentrationen kleiner als 1,0 mol/l nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen, nämlich maximal 0,3% im Falle des syn-Isomeren und 0,7% beim anti-Isomeren.

Ob für die Bildung des Inversionsproduktes tatsächlich die Diazoverbindung in Frage kommt, sollte anhand des Deuterium-Einbaus bei Desaminierung in $D_2O/NaBr$ entschieden werden können. Tabelle III gibt die Resultate der in 6-molarer $NaBr/D_2O$ - Lösung vorgenommenen Desaminierung von syn-28 und anti-28 wieder.

Tabelle III

Eingesetztes Amin	prozentualer D-Einbau im		Ret/Inv lt. GC
	Ret-Produkt	Inv-Produkt	
syn- <u>28</u>	$7,6 \pm 1,2$	$55,3 \pm 6,2$	36 ± 5
anti- <u>28</u>	$3,0 \pm 1,1$	$85,5 \pm 4,0$	20 ± 5

Das Verhältnis von Ret/Inv wurde gaschromatographisch bestimmt, die D-Einbauwerte massenspektroskopisch aus dem Gemisch der säulenchromatographisch abgetrennten Bromide syn-48 und anti-48 mittels GC/MS-Kopplung - sie zeigen den erwarteten hohen D-Einbau im Inversionsprodukt. Der Gesamt-D-Einbau, der in erster

Näherung identisch mit dem Prozentsatz an gebildeter Diazoverbindung 51 sein sollte, ergibt sich aus dem D-Einbau im Inversions- und Retentionsprodukt durch Kombination mit dem gaschromatographisch festgestellten Verhältnis von syn-48 und anti-48.

Bei der Desaminierung des anti-Aminhydrochlorids 28 errechnet sich auf diese Weise der Gesamt-D-Einbau zu:

$$3,0 \cdot \frac{20}{21} + 85,5 \cdot \frac{1}{21} = 7,0\% (\pm 0,7\%)$$

und bei dem syn-Isomeren entsprechend zu:

$$7,6 \cdot \frac{36}{37} + 55,3 \cdot \frac{1}{37} = 8,9\% (\pm 1,2\%)$$

Auffällig ist der trotz der geringeren Epimerisierung höhere D-Einbau bei Desaminierung des syn-Aminhydrochlorids. Offenbar wird bei der Reprotonierung der Diazoverbindung bevorzugt das syn-Diazoniumion zurückgebildet. Dies geht in einfacher Weise aus der obigen Berechnung hervor: $7,6 \cdot 36/37 = 7,4\%$ des gesamten 8,9%igen D-Gehaltes entstanden durch retentive Reprotonierung; nur 1,5% wurden zum epimeren anti-Diazoniumion reprotoniert. Im Falle des anti-Systems ergeben sich für die Reprotonierung zum ursprünglichen Diazoniumion 2,9%, für die alternative Reprotonierung verbleiben 4,1%.

Es scheint also tatsächlich unabhängig von der Ausgangskonfiguration eine gewisse Bevorzugung für die Bildung des syn-Diazoniumions 50 vorzuliegen. Allerdings sind die den Rechnungen zugrundeliegenden Zahlenwerte mit relativ hohen Fehlern behaftet.

Die obigen Prozentzahlen von 1,5 bzw. 4,1% für die Epimerisierung der Diazonium-Ionen syn- und anti-50 sind erheblich höher, als es nach den auf S.21 abgeschätzten Werten für das Ret/Inv - Verhältnis zu erwarten wäre. Offenbar spielt die Epimerisierung über die Diazozwischenstufe 51 mit zunehmender Natriumbromid-Konzentration eine verstärkte Rolle.

Dieser Effekt kann nur dadurch bedingt sein, daß entweder die Lebensdauer der syn- und anti-Diazonium-Ionen 50 durch verlangsamte Stickstoff-Abspaltung und dadurch bedingt die Wahrscheinlichkeit der Deprotonierung

erhöht wird oder aber der Vorgang der Deprotonierung selbst beschleunigt wird - z.Bsp. durch eine erhöhte Basizität des Reaktionsmediums.

Desaminierungen bei verschiedenen pH-Werten (2,0 bis 4,0), die im Rahmen der Fehlergrenzen zum gleichen Verhältnis von Retention zu Inversion führten (siehe R_{14} und R_{15} in Tabelle I und II), zeigten allerdings, daß innerhalb des für die saure Desaminierung in Frage kommenden Bereiches Veränderungen des pH-Wertes keine signifikante Rolle für die Epimerisierung spielen.

Von Solvolysen ist bekannt, daß die Zugabe von Fremdsalzen die Solvolysegeschwindigkeit von S_N1 -Reaktionen erhöht⁴⁷⁾. Wenn ein ähnlicher Effekt für die Zunahme der Epimerisierung von syn- und anti-50 verantwortlich sein sollte, müßte sich dies bei Zugabe irgendeines inerten Fremdsalzes bemerkbar machen. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden die Diazonium-Ionen syn-50 und anti-50 in 2-molarer Natriumbromid-Lösung, der Natriumperchlorat ($[NaClO_4] = 4 \text{ mol/l}$) zugesetzt war, erzeugt.

Die zu beobachtende Stereospezifität bei Bildung von 48 war deutlich niedriger als in 2-molarer Natriumbromid-Lösung ohne Perchlorat-Zusatz; sie entsprach in beiden Fällen in etwa den Werten für eine 6-molare Natriumbromid-Lösung (siehe R_{16} in Tabelle I und II).

Interessant ist die Frage nach den Ursachen dieses Salzeffektes. Zugeseetzte Salze erhöhen die Ionenstärke des Reaktionsmediums und erniedrigen damit die elektrostatischen Wechselwirkungskräfte zwischen entgegengesetzt geladenen Ionen. Die bei S_N1 -Reaktionen zu beobachtende erhöhte Solvolysegeschwindigkeit wird so verständlich, nicht aber ohne weiteres die im Zusammenhang mit Diazonium-Ionen stehenden Phänomene. Weder beim Zerfall zu Stickstoff und Carbokation noch bei der Deprotonierung zur Diazoverbindung müssen entgegengesetzt geladene Teilchen getrennt werden. Allenfalls die Bildung des Diazoniumions aus seiner Vorstufe - dem Diazohydroxid - kann als S_N1 -Prozeß verstanden werden. Auf eine erhöhte Lebensdauer des Diazoniumions läßt sich daraus jedoch nicht schließen.

Bei näherer Betrachtung des Diazoniumionen-Zerfalls läßt sich jedoch folgende Erklärungsmöglichkeit finden: Der Zerfall eines aliphatischen Diazoniumions führt mit einer Aktivierungsenergie von etwa 13 bis 21 kJ/mol (bzw.: 3 bis 5 kcal/mol)⁴⁸⁾ zu einem positiv geladenen und einem nicht geladenen Teilchen. Ferner kann man davon ausgehen, daß im Übergangszustand die Ladung auf beide spätere Bruchstücke verteilt ist, also gegenüber dem Grundzustand eine Ladungsverteilung stattgefunden hat. Beim Übergang in ein Medium höherer Ionenstärke sollte dieser Umstand zu einer Erhöhung der Aktivierungsenergie für den Stickstoff-Austritt führen, da der Übergangszustand weniger vom Wechsel zum Medium höherer Ionenstärke profitiert als der Grundzustand^{a)}.

Interessant in diesem Zusammenhang sind auch die Absolutausbeuten der Bromide 48. Wie aus den Tabellen I und II sowie aus Diagramm III hervorgeht, steigen die Absolutausbeuten bis zur Bromid-Konzentration von etwa 2 mol/l in der zu erwartenden Weise an, fallen dann aber trotz weiterer Erhöhung der Bromid-Konzentration langsam, aber signifikant wieder ab. Daß auch hier offenbar ein Salzeffekt vorliegt, zeigen die erniedrigten Ausbeuten bei Desaminierung in Natriumbromid / Natriumperchlorat -Lösung.

Das Argument der verminderten Wechselwirkung zwischen entgegengesetzt geladenen Partikeln in Medien höherer Ionenstärke, wodurch auch die Nucleophilie eines negativ geladenen Teilchens in Bezug auf ein gegebenes Carbokation sinkt, führt zu einer verringerten Rekombinationsgeschwindigkeit zwischen den Bromid-Ionen und den beim Diazoniumionen-Zerfall entstehenden Carbokationen und damit zu einer Begünstigung von Nebenreaktionen. Oberhalb von 2 mol/l ist dieser Effekt offenbar wichtiger als die Erhöhung der Bromid-Konzentration.

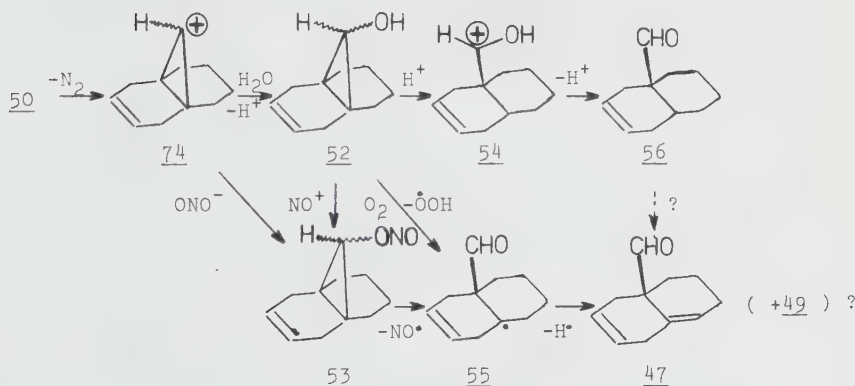
Parallel zum Abfall der Bromid-Ausbeuten steigt ab etwa 1 mol/l die relative Ausbeute des Aldehyds 47

a) Vergleiche in diesem Zusammenhang die Erklärung des bathochromen und hypochromen Lösungsmittel-Effektes in der UV-Spektroskopie

und erreicht bei 4 bis 5 mol/l ein Maximum; in 6- und 7-molarer Lösung liegen die Werte wiederum deutlich niedriger. Für die Bildung von 47 kommen mehrere Reaktionswege in Frage. Zum einen ist bekannt, daß Cyclopropanole, die bei der sauren Desaminierung in wässrigen Systemen zumindest primär als Abfangprodukte von Cyclopropyl-Kationen entstehen sollten, unter sauren wie unter basischen Bedingungen instabil sind⁴⁹⁾. Ebenfalls instabil sind die Salpetrigsäureester der Cyclopropanole⁴⁹⁾.

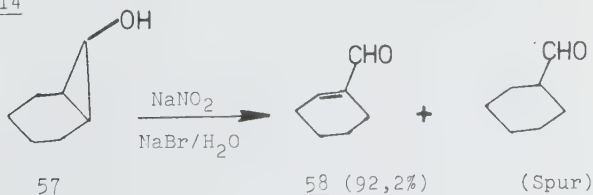
Schema 13 zeigt, wie man sich die Bildung des Aldehyds 47 während der Desaminierung von 28 vorstellen kann.

Schema 13



Am ähnlichen exo-Norcaran-System konnte H.Jendralla⁴⁶⁾ zeigen, daß bei der Umsetzung von 7-exo-Norcaranol 57 unter den Bedingungen der sauren Desaminierung in gesättigter Natriumbromid-Lösung praktisch nur der α,β -ungesättigte Cyclohexencarboxaldehyd 58 resultiert:

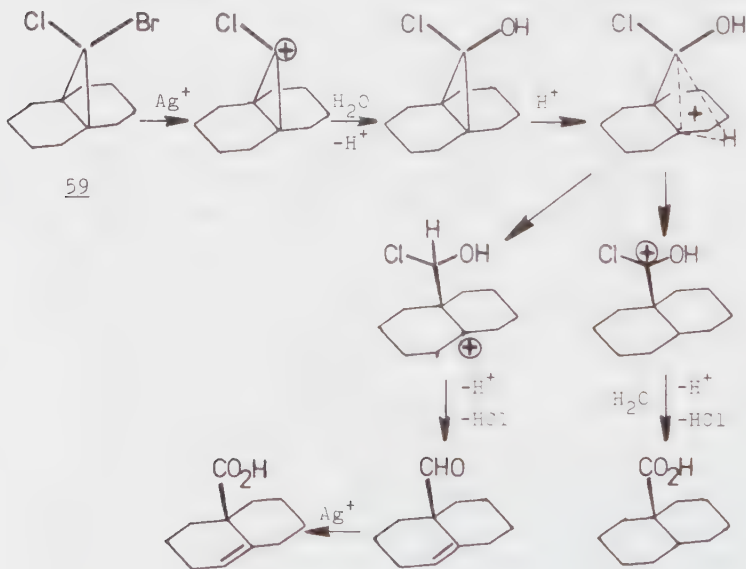
Schema 14



Es ist anzunehmen, daß auch im tricyclischen System die Bildung des Aldehyds 47 über das entsprechende Cyclopropanol 52 bzw. dessen Salpetrigsäureester 53 erfolgt. Die gänzliche Abwesenheit des gesättigten Aldehyds wurde gaschromatographisch nachgewiesen; sie legt nahe, daß die heterolytische Cyclopropanol-Öffnung keine Rolle spielt.

Einen ähnlichen Mechanismus hat Warner^{19b)} für das Entstehen von bicyclischen Carbonsäuren bei der Silber I-unterstützten Solvolyse des Dihalogenids 59 postuliert:

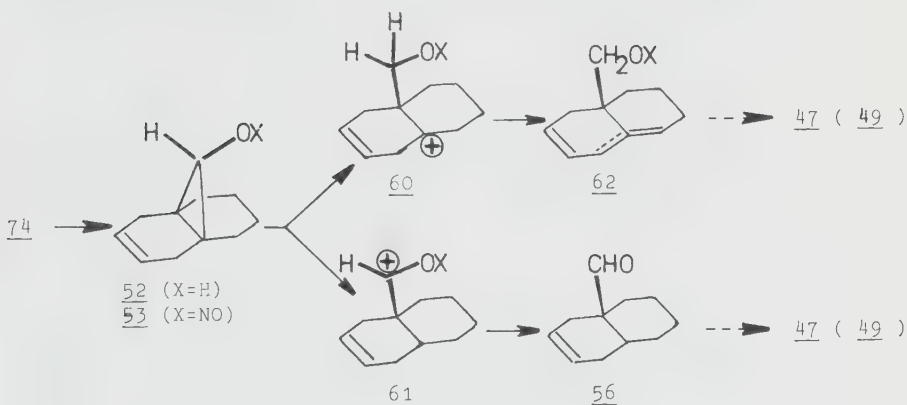
Schema 15



Nimmt man an, daß bei der Desaminierung von 28 der gleiche Mechanismus wirksam ist, so sollten, wie in Schema 16 angegeben, nur Aldehyd 56 und der ungesättigte Alkohol 62 auftreten. Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, daß unter

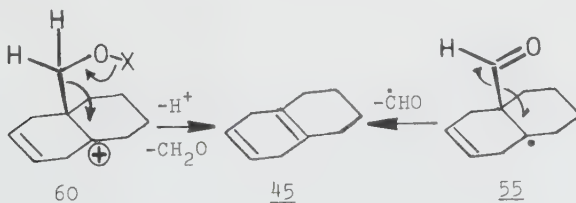
den Bedingungen der Desaminierung sowohl 56 als auch 62 zum Aldehyd 47 oxidiert werden^{b)}.

Schema 16



Die kationische Zwischenstufe 60 in Schema 16 ist geeignet, die Bildung der Kohlenwasserstoffe 45 und 46 zu erklären. Aber auch Radikal 59 in Schema 13 kann zur Erklärung herangezogen werden. (Siehe Schema 17)

Schema 17



Durch Oxidation von 45 mittels Nitrit ist die Bildung des Tetralins 46 erklärbar.

b) Am Beispiel des 1-Cyclohexenylmethanols wurde gezeigt, daß die Oxidation zum Aldehyd zwar stattfindet, jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielt. Da bei der Desaminierung von 7-exo-Norcaranamin kein 1-Cyclohexenylmethanol zu finden war, konnte hier der zur Diskussion stehende Mechanismus ausgeschlossen werden.

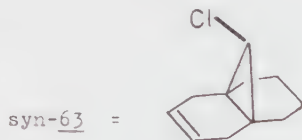
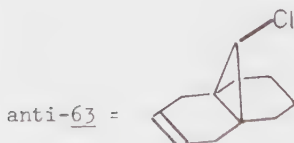
4.2. Desaminierung in Wasser

Nach den bisherigen Ergebnissen ist zu erwarten, daß bei der Desaminierung von syn- und anti-28 in Wasser vorwiegend Produkte aus dem Zerfall von primär entstehendem 11-Hydroxy-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}] undec-3-en 52 gebildet werden. Wie jedoch der nachfolgenden Tabelle IV zu entnehmen ist, ist dies nicht der Fall.

Tabelle IV

Kenn- ziff.	Ausgangs- material	pH- Wert	Dauer in h	rel. Ausbeuten; Summe = 100%					
				<u>45</u>	<u>46</u>	<u>47</u>	anti- <u>63</u>	syn- <u>63</u>	Rest
R ₁	syn- <u>28</u>	3,5- 4,0	7	2,1	11,6	13,5	< 0,5	20,7	41,1
R ₂	anti- <u>28</u>	"	"	6,0	6,0	3,3	60,0	< 0,5	19,2

Die beiden Hauptprodukte, die bei der Desaminierung in Natriumbromid/Wasser nur in Spuren gebildet wurden, konnten anhand ihrer ¹H-NMR-Spektren als die tricyclischen Chloride syn-63 und anti-63 erkannt werden; die Spektren waren denen der entsprechenden Bromide syn-48 und anti-48 sehr ähnlich.^{c)}



Neben den Chloriden anti-63 und syn-63 sowie den bereits bekannten Produkten 45, 46 und 47 tauchten bei der gaschromatographischen Analyse der ätherischen Extrakte eine Reihe anderer Produkte auf, die jedoch nicht näher untersucht wurden. Zwei weitere Produkte, die jedoch nicht gaschromatographisch erfaßbar waren, und deshalb in Tabelle IV nicht aufgeführt sind, konnten bei der Desaminierung einer

c) Die getroffene Zuordnung wurde ferner dadurch bestätigt, daß bei Zusatz von Natriumchlorid zur Desaminierungslösung die relativen Ausbeuten an 63 anstiegen.

größeren Menge des anti-Aminhydrochlorids 28 aus dem Pentan-Extrakt der Desaminierungslösung isoliert werden. Trotz Vorliegen ihrer IR-, ^1H -NMR- und Massenspektren konnten die Strukturen dieser beiden kristallinen Substanzen bisher nicht geklärt werden. Ihre wahrscheinlichen Bruttoformeln wurden durch Elementaranalyse zu $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5$ bzw. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ bestimmt.

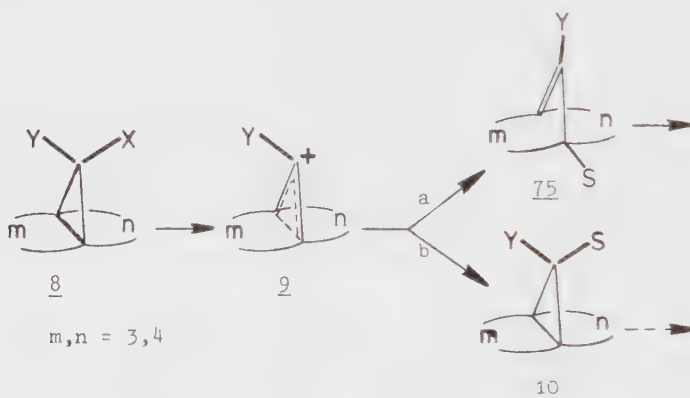
Auffällig an den Daten der Tabelle IV ist der schon erwähnte hohe Prozentsatz an syn-63 bzw. anti-63. Bei Berücksichtigung der nur äußerst kleinen Chlorid-Konzentration (die Ausgangskonzentration der Aminhydrochloride betrug 53 mmol/l beim anti-Isomeren und 12 mmol/l beim syn-Isomeren) läßt dieser Befund auf eine sehr hohe Selektivität der zu den Chloriden 63 führenden Zwischenstufe schließen. Im Falle der Desaminierung des syn-Aminhydrochlorids 28 fällt auf, daß der Prozentsatz an tricyclischem Chlorid mit 20,7 % deutlich niedriger ist als beim anti-Isomeren (60%). Dies ist durch die niedrigere Ausgangskonzentration bei der Desaminierung von syn-28 zu erklären; in beiden Fällen ist der Unterschied durch einen Faktor von 3 - 5 gegeben. Der relativ hohe Anteil nicht identifizierter Produkte sowie die fehlenden Angaben zur Absolutausbeute machen es unmöglich, die Selektivitätswerte $k_{\text{Cl}}/k_{\text{H}_2\text{O}}$ quantitativ zu bestimmen. Zu einer groben Abschätzung gelangt man bei Ignorierung aller nicht identifizierter und nicht erfaßbarer Produkte; unter diesen Voraussetzungen ergibt sich für das anti-System ein Wert von etwa 3000 und für das syn-System von etwa 2500. Analoge Abschätzungen lassen sich auch für die Desaminierung von syn- und anti-28 in verdünnter wässriger Natriumbromidlösung durchführen. Im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 1,0 mol/l erhält man so Werte für $k_{\text{Br}}/k_{\text{H}_2\text{O}}$, die beim anti-Isomeren im Bereich von 2000 bis 6000 und beim syn-Isomeren im Bereich von 500 bis 2000 liegen.

4.3. Diskussion

4.3.1. Literatur-Ergebnisse

Solvolytische Untersuchungen an $[m, n, 1]$ -Propellar-Derivaten führten in der Mehrzahl der Fälle zu ringgeöffnerten Produkten unter Einhaltung der Woodward-Hoffmann Regeln. In Übereinstimmung mit den bisherigen Ergebnissen befindet sich folgender, von Warner¹⁸⁾¹⁹⁾ vorgeschlagener Mechanismus:

Schema 18



Ob Weg a oder Weg b bevorzugt eingeschlagen wird, hängt von den Gruppen X und Y, vor allem aber von der Größe der annellierten Ringe ab. Bei Dihalogenverbindungen des Typs 8 mit $X = Y = \text{Br}, \text{Cl}$ ist nur dann der Weg b bevorzugt, wenn "m" und "n" kleiner als 4 sind. In Tabelle V sind einige charakteristische Werte für k_a/k_b , die aus Solvolysen in 90prozentigem, wässrigen Aceton erhalten wurden, zusammengestellt:

Tabelle V

					Lit.: 18a,b
k_a/k_b	0,024	360	1,8	3,6	

Der kleine Wert von 0,024 im Falle des 11,11-Dibrom-[3.3.1]-propellans ist verständlich, da Weg a hier zwangsläufig zu einer trans-Doppelbindung in einem Cyclohexan-Ring führt.

Als Vorläufer von 75 und 10 wird zumeist ein teilgeöffnetes Cyclopropyl-Kation mit positiver Ladung auf allen drei Cyclopropan-Kohlenstoffen vermutet, wie es zuerst von Schleyer und Schöllkopf bei der Solvolyse von 7-exo-Norcaran-Derivaten formuliert wurde.⁹⁾

In Einklang mit dieser Vermutung befindet sich die ausschließliche Retention, mit der die ringerhaltenen Produkte von Typ 10 während der Solvolyse von nichtsymmetrischem Ausgangsmaterial ($n \rightarrow m$; $X \rightarrow Y$) gebildet werden.

Der Substituent Y im nichtklassischen Kation 9 wird während des Ionisationsvorgangs nicht eingeebnet; er verbleibt auf der ursprünglichen Seite des Cyclopropanringes, wobei der Winkel zur Ringebene laut theoretischen Berechnungen bis zu 38° betragen kann.⁴⁾ Um den unterschiedlichen Produktverhältnissen und kinetischen Daten diverser Propellan-Solvolysen (siehe Tabelle VI) gerecht zu werden, sind verschiedene Ringöffnungsgrade im Kation 9 postuliert worden.

Die Angaben in Tabelle VI (S. 32) bestätigen, daß die Solvolysen der Propellan-Systeme verlangsamt ablaufen, in denen sich die Abgangsgruppe in anti-Stellung zum kleineren Ring befindet. Die Ursache ist nach übereinstimmender Ansicht aller Autoren in der sterischen Behinderung der disrotatorischen Ringöffnung zu sehen, die zugleich die anchimere Unterstützung des Abgangsgruppen-Austritts durch die zu öffnende Cyclopropanbindung mindert oder gänzlich unmöglich macht.

Beindet sich bei gleichem "n" und "m" eine Doppelbindung in einem der annellierten Ringe, so treten ähnliche Effekte auf, wie anhand der kinetischen Daten von syn-48 und anti-48 zu sehen ist.

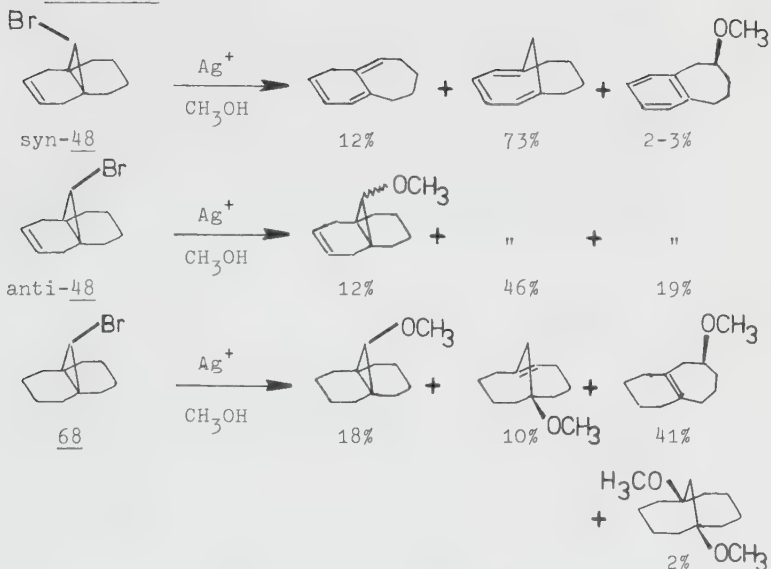
Das nach theoretischen Berechnungen um 14,5 kJ/mol (bzw. 3,47 kcal/mol) stabilere syn-Isomere syn-48 (unter solvolytischen Bedingungen in Anwesenheit von SilberI-Ionen

Tabelle VI, Solvolytische Geschwindigkeitskonstanten ausgewählter Propellan-Derivate in Methanol/Ag bzw. in Essigsäure/Natriumacetat in 1/mol sec.

System	$k^{25}(\text{CH}_3\text{OH})$	Lit.	System	$k^{125}(\text{HOAc})$	Lit.
<u>64</u> 	$6,97 \cdot 10^{-9}$	22a	<u>70</u> 	$3,1 \cdot 10^{-7}$	19a
<u>65</u> 	$4,83 \cdot 10^{-4}$	22a	<u>71</u> 	$5 \cdot 10^{-11}$	19
<u>66</u> 	$1,87 \cdot 10^{-2}$	22a	<u>72</u> 	$3 \cdot 10^{-11}$	18
<u>67</u> 	$3,12 \cdot 10^{-9}$	22b	<u>73</u> 	$1,18 \cdot 10^{-7}$	18
anti- <u>48</u> 	$3,01 \cdot 10^{-6}$	21			
syn- <u>48</u> 	$9,14 \cdot 10^{-6}$	21			
<u>68</u> 	$6,32 \cdot 10^{-4}$	21			
syn- <u>69</u> 	$5,13 \cdot 10^{-4}$	20			
anti- <u>69</u> 	$7,39 \cdot 10^{-3}$	20			

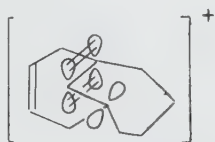
reduziert sich dieser Betrag auf 4,2 bis 6,3 kJ/mol bzw. 1,0 bis 1,5 kcal/mol)²¹⁾ weist bei 25° C eine ca. 3 mal höhere Methanolysengeschwindigkeit auf als das anti-Isomere. Auch die unterschiedlichen Produktverhältnisse, die bei der SilberI-unterstützten Methanolyse von syn-48, anti-48 und 68 zu beobachten sind²¹⁾ (siehe Schema 19), schließen eine gemeinsame Zwischenstufe, z.B. ein planares Cyclopropylkation aus.

Schema 19

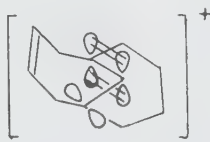


Ledlie²¹⁾ vermutet, daß zwar anfänglich sowohl syn-48 als auch anti-48 in der von der Stellung der Abgangsgruppe bestimmten disrotatorischen Weise öffnen; die Öffnung bei anti-48 aber weniger weit fortschreitet als bei syn-48 und deshalb nur beim anti-Isomeren ringerhaltene Produkte gebildet werden.

Bei vollständiger Dreiring-Öffnung würde aus anti-48 das Kation 76a entstehen, das infolge der zusätzlichen Doppelbindung im trans-Siebenring stärker gespannt sein sollte als Kation 76b.



76a



76b

Ein weiterer Faktor, der den Charakter des intermediären teilgeöffneten Cyclopropyl-Kations bestimmt, ist der α -Substituent.

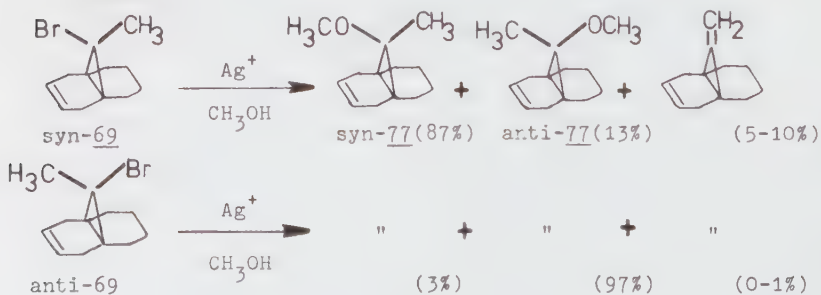
Nach theoretischen Berechnungen von Schleyer, Pople und Radom⁵⁰⁾ beträgt die Energiedifferenz zwischen einem delokalisierten Allyl-Kation und einem planaren Cyclopropyl-Kation etwa 164 kJ/mol (bzw. 39 kcal/mol); bei Einführung eines Methyl-Substituenten am zentralen C-Atom sinkt diese Differenz auf etwa 80 kJ/mol (bzw. 19 kcal/mol). Siehe Tabelle VII:

Tabelle VII

			$\Delta\Delta H_0$ in kJ/mol	
			berechn. (Lit. 50)	gemess. (Lit. 51)
	—		164	50,2
	—		78,7	—

α -Methyl-substituierte Cyclopropyl-Derivate sollten also verstärkt ringerhaltene Produkte liefern. Daß dies tatsächlich der Fall ist, zeigt sich bei den Solvolysen von syn- und anti-69 in Methanol, die ebenfalls in Anwesenheit von SilberI-Ionen durchgeführt wurden.²⁰⁾

Schema 20

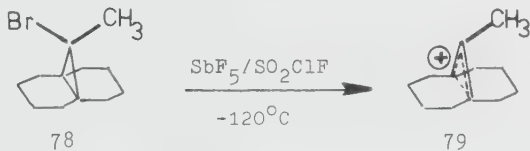


Die überwiegend retentive Bildung der Äther 77 schließt ein klassisches, planares Cyclopropyl-Kation als Zwischenstufe aus. Andererseits sprechen die kinetischen Daten gegen ein teilgeöffnetes Kation - in diesem Falle sollte nämlich das syn-Isomere rascher reagieren, was aber nicht zutrifft (siehe Tabelle VI).

Aus diesen Gründen hält Ledlie²⁰⁾ die Annahme eines ungeöffneten, aber nicht planaren Cyclopropyl-Kations für naheliegend; das völlige Fehlen ringgeöffneter Produkte ist ein weiteres Indiz für die Richtigkeit dieser Hypothese.

Am gesättigten Analogon zu 69, dem 11-Methyl-11-brom-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undecan 78, gelang Olah⁵²⁾ bei -90°C in SbF₅/SO₂ClF die direkte Beobachtung des teilgeöffneten Kations 79 mit positiver Ladung auf allen drei Cyclopropan-Kohlenstoffatomen.

Schema 21



Dies ergab sich aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Gegenüber 78 war C-11 im ¹³C-Spektrum von 79 um 150 ppm, C-1 und C-6 um 135 ppm entschirmt. Ein planares, symmetrisches Kation wird durch die Zahl der ¹³C-Signale (7 Linien) ausgeschlossen.

Solvolysen der Dihalogenverbindungen vom Typ 8 mit X, Y = Br, Cl führen primär zu α-Halogen-substituierten, kationischen Zwischenstufen. Eine positive Ladung an dieser Stelle müßte aufgrund des induktiven Effekts destabilisiert werden - eine Stabilisierung infolge von Resonanzeffekten ist jedoch auch denkbar. Das zu diesem Problemkreis vorlie-

gende Material¹⁸⁾-23) zeigt keine durchgängige Bevorzugung von Ringöffnung bzw. Ringerhaltung: Während im Vergleich zu den Monohalogeniden die SilberI-unterstützten Methanolysen der Dihalogenverbindungen gleiche oder sogar größere Ausbeuten an ringerhaltenen Produkten liefern, sind die Verhältnisse bei der Natriumacetat-gepufferten Acetolyse gerade umgekehrt. Selbst dann, wenn die Acetolyse der Monohalogenverbindungen ausschließlich zu ringerhaltenen Produkten führt, sind bei den entsprechenden Dihalogenverbindungen keine oder nur sehr geringe Mengen an Cyclopropyl-Produkten feststellbar. Beispiele sind in Schema 22 angegeben. Interessant ist neben den Produktverhältnissen die auch in Schema 22 angegebene Reaktivität der betreffenden Substrate.

Die Reaktionsträgheit von 72 und 82 sowie die gegenüber 80 bzw. 81 niedrigere Reaktionsgeschwindigkeit von 71 bzw. 73 erklären sich aus der Struktur der anellierten Ringe entsprechend den Ausführungen von S. 30ff.

Warner¹⁸⁾, der die Untersuchungen an den Systemen 72, 73, 81 und 82 vorgenommen hat, führt die solvolytische Stabilität von 72 und 82 ebenfalls auf eine nur bei 73 und 81 mögliche σ -Beteiligung der C-1, C-6-Bindung beim Ionisationsvorgang zurück.

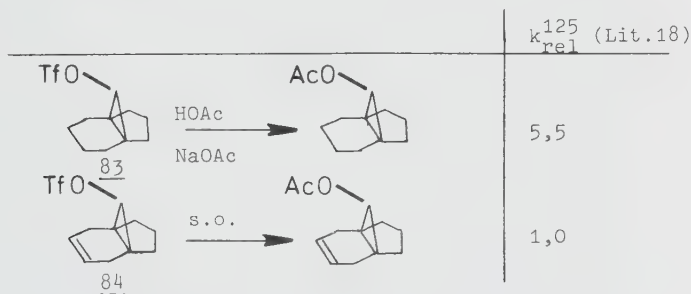
Schema 22

		k^{125} in: 1/mol sec (Lit.18)	
	HOAc NaOAc keine Ringerhaltung	$1800 \cdot 10^6$	
	S.O. 	$69,4 \cdot 10^6$	
	S.O. 	$118 \cdot 10^6$	
	S.O. 	$5,96 \cdot 10^6$	
	keine Reaktion		
	keine Reaktion		

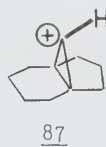
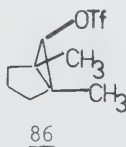
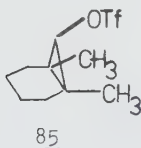
Dagegen ist die niedrigere Reaktionsgeschwindigkeit von 81 gegenüber 73 seiner Meinung nach nur auf die induktive Wirkung der Doppelbindung zurückzuführen. Dem ist entgegenzuhalten, daß bei teilweiser Öffnung des Dreirings die Doppelbindung auch die Ringspannung beeinflusst. Beweis dafür sind die Methanolyseregebnisse von syn-48 und anti-48.

In diesem Zusammenhang **sehr** aufschlußreich sind die ebenfalls von Warner durchgeführten Acetolysen der Triplate 83 und 84 (siehe Schema 23), die zur ausschließ-¹⁸⁾lich retentiven Bildung ringerhaltener Produkte führen.

Schema 23



Warner hält hier in Anlehnung an Ergebnisse von Creary⁵³⁾, der bei den Solvolysen der bicyclischen Systeme 85 und 86 eine σ -Beteiligung während der Ionisation ausschloß, ein klassisches, aber nicht planares Kation der Form 87 für die wahrscheinlichste Zwischenstufe.



4.3.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Bei der Desaminierung von syn-28 und anti-28 sind die Diazoniumionen syn-50 und anti-50 die erste, für die Produktbildung interessante Zwischenstufe. Der entscheidende Unterschied zwischen Solvolyse und Desaminierung liegt in der minimalen Aktivierungsenergie, die beim Zerfall der Diazoniumionen auftritt. Anchimere Unterstützungen bei Austritt des Stickstoffes haben deshalb im allgemeinen keine oder nur sehr geringe Bedeutung.

Im Falle der Diazoniumionen 50, in denen der Cyclopropanring Bestandteil des starren Propellangerüsts ist, ist darüber hinaus aus sterischen Gründen die Bildung eines synchron zum Stickstoff-Austritt entstehenden Allyl-Kations nicht mehr möglich bzw. sehr stark erschwert. Die Alternative des sehr energiereichen klassischen Cyclopropyl-Kations kann jedoch durch Bildung des mehr oder weniger teilgeöffneten Kations 9 umgangen werden, sofern dies nicht eine zu große Zunahme an Spannungsenergie mit sich bringt.

Kutzelnigg²⁴⁾ hat auf theoretischer Basis den energetischen Verlauf der Ringöffnung für einen solchen Fall ermittelt. Danach soll ein Cyclopropyl-Kation, das noch annähernd die pyramidale Geometrie des Ausgangsmaterials aufweist, nicht zum planaren Kation einebnen, sondern die von den erweiterten Woodward-Hoffmann-Regeln bestimmte Ringöffnung bis zu dem Punkt eingehen, an dem infolge sterischer Spannung wieder eine Zunahme der Gesamtenergie resultiert. Ist die Ringöffnung gänzlich unmöglich, so sollte sich dies in einem erheblich erschwerten Austritt der Abgangsgruppe und einer fehlenden Stereospezifität der Ringsubstitution äußern, da dann der Weg zum energieärmeren planaren Kation eingeschlagen wird. Letztere Hypothese kann nur bei Systemen mit sehr guten Abgangsgruppen, also bevorzugt Stickstoff, überprüft werden.

Die bei der Desaminierung von syn-28 und anti-28 beobachtete sehr hohe Stereospezifität der Ringsubstitution schließt eine gemeinsame, planare Zwischenstufe aus,

d.h., es muß entweder das von Kutzelnigg geforderte teilgeöffnete Kation 9 mit 2π -Aromatizität gefordert werden, oder aber ein nicht-planares, klassisches Cyclopropyl-Kation, das entgegen den theoretischen Berechnungen nicht zum stabileren planaren Kation einebnet. Eine zweifelsfreie Unterscheidung zwischen den beiden Alternativen ist anhand des experimentellen Materials nicht möglich.

So läßt zwar der höhere Anteil an Cyclopropanol-Produkten bei Desaminierung des syn-Aminhydrochlorids eine geringere Selektivität und damit auch eine geringere Stabilität der kationischen Zwischenstufe vermuten; auf den Grad der Ringöffnung kann daraus jedoch nicht geschlossen werden.

Ein Kriterium für den Ringöffnungsgrad im Cyclopropyl-Kation ist dagegen die Absolut-Ausbeute an ringerhaltenen Produkten, die beim syn-Isomeren niedriger als beim anti-Isomeren ist. Leider erklären die identifizierten Produkte den Verbleib des Ausgangsmaterials nur zu etwa 60 bis 90%; infolgedessen können über den Prozentsatz ringgeöffneter Produkte, die möglicherweise bei einer oder beiden Desaminierungen auftreten, und die ebenfalls Aufschluß über den Ringöffnungsgrad der kationischen Zwischenstufe geben könnten, keine Aussagen getroffen werden.

Ist aber das Verhältnis von Ringöffnung zu Ringerhaltung beim syn-Isomeren tatsächlich größer als beim anti-Isomeren, - wie es sich in der geringeren Absolutausbeute der Bromide 48 und der Gesamtheit aller Produkte andeutet-, so kann dies als Hinweis auf eine weiter fortgeschrittene Ringöffnung und damit auf eine verstärkte σ -Beteiligung der C-1,C-6-Bindung verstanden werden. Dies stände auch mit der eine σ -Beteiligung begünstigenden höheren Stabilität des syn-Diazonium-Ions in Einklang, die aus den D-Einbau-Experimenten hervorgeht. Darüberhinaus würde es die Ergebnisse der Methanolyse von syn-48 und anti-48²¹⁾ insofern bestätigen, als dort ebenfalls für das syn-Isomere ein höherer Ringöffnungsgrad herleitbar war.

Bemerkenswerter Unterschied zwischen den Desaminierungs- und Solvolyseergebnissen ist der erheblich höhere Grad an Ringerhaltung im ersten Fall. Dieser Effekt tritt bei fast allen Desaminierungen auf, meist jedoch in weniger ausgeprägter Form: er kann dadurch erklärt werden, daß die bei Solvolysen benötigten Aktivierungsenergien erheblich größer sind als im Falle des N_2 -Austritts.

Im hier betrachteten System wird eine Solvolyse vor allem dann erfolgreich ablaufen, wenn beim Abgangsgruppen-Austritt eine anchimere Unterstützung durch die C-1,C-6 Bindung wirksam ist. Daher sind die im und nach dem Übergangszustand durchlaufenen kationischen Spezies durch einen erhöhten Grad der Ringöffnung charakterisiert. Bei den entsprechenden Diazoniumionen syn-50 und anti-50 wird der Übergangszustand dagegen schon bei einem geringen Grad der Ringöffnung oder ohne jede Ringöffnung erreicht.

Gänzlich ungeöffnete, klassische Cyclopropyl-Kationen sind als Zwischenstufen bei der Desaminierung von 28 wenig wahrscheinlich, da dann das unterschiedliche Verhalten der syn- und anti-Diazonium-Ionen, das soeben aufgezeigt und diskutiert wurde, kaum verständlich wäre. Einige Hinweise liegen vor, die beim syn-Isomeren eine kationische Zwischenstufe mit einem höheren Ringöffnungsgrad als beim anti-Isomeren vermuten lassen.

5. Desaminierung von cis- und trans-2-Methylcyclopropylamin (cis-18 und tr-18) sowie cis- und trans-2-(Methoxymethyl)- cyclopropylamin(cis-19 und tr-19)

5.1. Desaminierung von cis- und tr-18

Sämtliche Desaminierungen erfolgten in 7-molarer, wässriger Natriumbromidlösung bei pH 3,2 bis 3,6 unter Verwendung eines 3-fachen molaren Überschusses an Natriumnitrit und verdünnter, wässriger Perchlorsäure zur Konstanthaltung des pH-Wertes. Die isomere Reinheit der eingesetzten Amine war größer als 99%; die Produktzusammensetzung (siehe Tabelle VIII) ermittelte man durch gaschromatographische Analyse der ätherischen Extrakte.

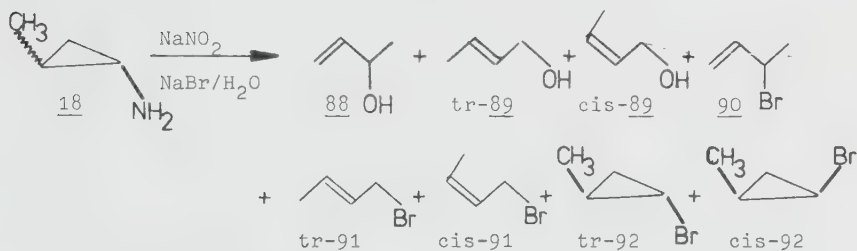


Tabelle VIII, Ergebnisse der Desaminierung von cis- und tr-18

Kenn- ziffer	Dauer in h	Amin	relative Ausbeuten; Summe = 100%								Rest	abs. Ausb. an 92	Inv/Ret ^{d)}
			88	tr-89	cis-89	90	tr-91	cis-91	tr-92	cis-92			
R ₁	2	tr-18	50,2	32,7	2,4	0,6	1,5	0,3	0,16	0,14	12,0	0,2- 0,4%	0,8-1,2
R ₂	4	tr-18	57,6	23,6	1,7	1,2	2,5	0,5	0,20	0,20	12,5		
R ₃	2	cis-18	59,4	24,4	3,6	2,5	1,6	≈0,1	8,4			1,5- 2,5%	10-15
R ₄	3	cis-18	65,7	13,9	7,3	1,0	0,6	1,5	1,7	≈0,2	8,1		

d) Das Verhältnis von Inv/Ret wurde auf einer 50m Silicon-öl-Säule, die relativen Ausbeuten dagegen auf einer 50 bzw. 25m Polypropylenglykol-Säule bestimmt.

Die Identifizierung der Hauptprodukte erfolgte nach deren Abtrennung durch präparative Gaschromatographie mittels ihrer IR- und ^1H -NMR-Spektren. Das in geringer Menge anfallende cis-Allylbromid 91 sowie die Cyclopropylbromide 92 wurden anhand ihrer gaschromatographischen Retentionszeiten auf verschiedenen Säulen durch Vergleich mit authentischen Proben nachgewiesen.

Zur Konfigurationsbestimmung der Bromide tr-92 und cis-92, die durch Hunsdiecker-Abbau der 2-Methylcyclopropan-carbonsäure 32 leicht zugänglich waren, wurden die von Applequist und Peterson³⁷⁾ angegebenen IR- und ^1H -NMR-Daten verwandt.

Die Stabilität von cis- und tr-92 unter den Bedingungen der Desaminierung wurde durch Kontroll-Untersuchungen gesichert; als nicht stabil erwiesen sich die allylischen Bromide 90 und 91, sie wurden zu den Alkoholen 88 und 89 umgesetzt. Die in Tabelle VIII angegebenen Absolut-Ausbeuten wurden durch Zugabe des Standards 4-Brom-1-buten, das unter den Desaminierungs- und Aufarbeitungsbedingungen hinreichend stabil war, ermittelt.

Zwei der nicht identifizierten Produkte, die in Tabelle VIII unter "Rest" zusammengefaßt sind, tauchten bei der gaschromatographischen Analyse direkt nach dem Lösungsmittel (Äther) auf; wahrscheinlich handelt es sich um Eliminationsprodukte.

5.2.Desaminierung von cis- und tr-19

Die Amine cis-19 und tr-19 wurden wie ihre Methyl-substituierten Analoga in 7-molarer, wässriger Natriumbromidlösung, darüber hinaus jedoch auch in Wasser ohne Bromid-Zusatz desaminiert.

Die identifizierten Produkte sind den nachfolgenden Gleichungen, die relativen Ausbeuten der Tabelle IX zu entnehmen. Absolut-Ausbeuten wurden nicht bestimmt.

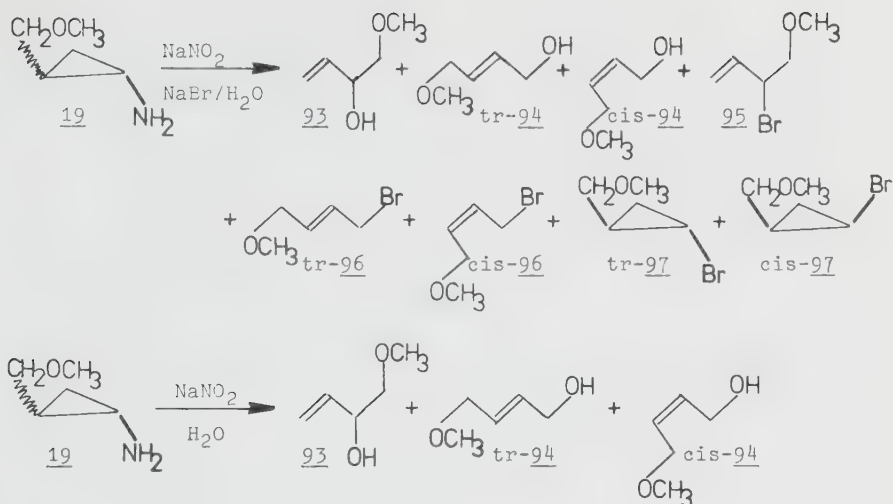


Tabelle IX, Ergebnisse der Desaminierung von cis- und tr-19

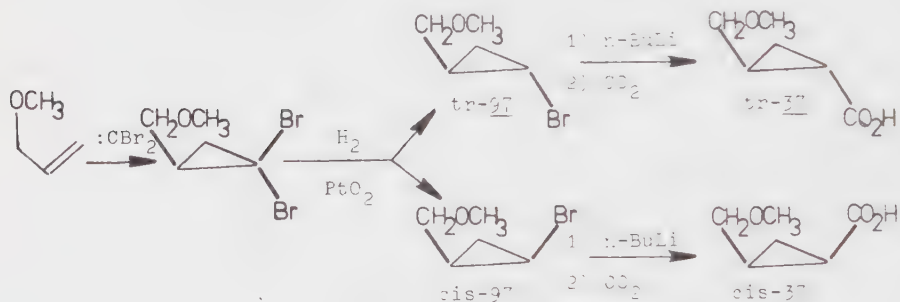
Kenn- ziff.	Dauer in h	Amin	Lösungs- mittel	relative Ausbeuten; Summe = 100%								Rest	Inv/Ret
				<u>93</u>	<u>tr-94</u>	<u>cis-94</u>	<u>95</u>	<u>tr-96</u>	<u>cis-96</u>	<u>tr-97</u>	<u>cis-97</u>		
R ₁	4	<u>tr-19</u>	7-mol- $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}$	19,4	58,8	1,2	1,9	13,4	1,3	0,16	0,52	3,3	3,3
R ₂	4	<u>cis-19</u>		15,9	31,3	22,5	1,9	11,3	5,8	8,45	0,05	2,8	170
R ₃	4	<u>tr-19</u>	H_2O	68,7	22,1	0,4	—	—	—	—	—	8,8	
R ₄	4	<u>cis-19</u>		65,7	1,3	27,8	—	—	—	—	—	5,2	

Die Strukturbestimmung der Produkte 93 bis 96 erfolgte durch Spektren-Vergleich (IR und $^1\text{H-NMR}$) mit authentischen Proben; die ringerhaltenen Produkte tr-97 und cis-97 wurden dagegen nur anhand ihrer gaschromatographischen Retentionszeiten auf verschiedenen Säulen identifiziert.

Zur unabhängigen Synthese von tr- und cis-97 wurde vom Dibromcarben-Addukt am Allylmethyläther ausgegangen, das man katalytisch zum Gemisch der Monobromide 97 reduzierte. Deren Konfiguration ließ sich durch die bei tiefen Temperaturen retentiv verlaufende Umsetzung zur Organolithium-

Verbindung und nachfolgende Carboxylierung mit der Konfiguration der stereochemisch eindeutig definierten Carbonsäuren tr-bzw.cis-37 korrelieren; siehe dazu Schema 8,9 und 24.

Schema 24



Die Stabilitätsüberprüfung der Desaminierungsprodukte ergab folgendes Bild: Während die Cyclopropylbromide cis- und tr-97 sowie die allylischen Alkohole 93 und 94 unter den Desaminierungsbedingungen unverändert blieben (nur der cis-konfigurierte Alkohol 94 lagerte sich zu einem geringen Teil -1,2% in 14 Std.- in tr-94 um), wurden die Allylbromide 95 und 96 innerhalb von 14 Stunden praktisch vollständig zu den Alkoholen 93 und 94 umgesetzt, wobei bevorzugt tr-94 entstand.

Ferner wurde die Stabilität der Ausgangsamine tr-19 und cis-19 in Abwesenheit von Nitrit überprüft: Nach 6-stündiger Behandlung unter Desaminierungsbedingungen wurden die Amine unverändert zurückgewonnen.

Nimmt man an, daß die Produktbildung über das Cyclopropyl-Kation 98 verläuft, so sollte die Produktzusammensetzung unabhängig von der Ausgangskonfiguration der Amine sein. Dies ist aber weder bei der Desaminierung der 2-Methylnoch der 2-(Methoxymethyl)-Cyclopropylamine 18 bzw. 19 der Fall. Die in Wasser ausgeführten Desaminierungen von cis-19 und tr-19 zeigen im Gegenteil eine sehr hohe Stereospezifität: Neben dem in beiden Fällen entstehenden 4-Methoxy-1-buten-3-ol 93 wird bei Desaminierung des cis-Amins vorwiegend cis-4-Methoxy-2-buten-1-ol 94, und bei Desaminierung des tr-Amins überwiegend tr-94 gebildet. Dies schließt ein planares Kation 98 als Zwischenstufe aus und spricht für einen Synchronprozeß.

Die in wässriger Natriumbromid-Lösung durchgeführten Desaminierungen zeigen nur geringe Stereospezifität bei der Bildung der cis- bzw. trans-konfigurierten Allylprodukte. Die konfigurative Labilität der Allylbromide und ihre Tendenz, bevorzugt in die entsprechenden Allyl-Alkohole tr-89 bzw. tr-94 überzugehen, erklären diesen Befund.

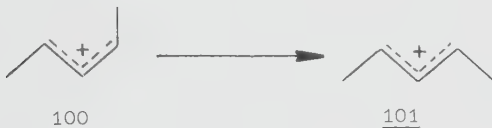
Woher aber rühren die bei der Desaminierung von tr-19 bzw. cis-19 in Wasser zu 0,4 bzw. 1,3% auftretenden Hydroxyäther cis-94 und tr-94?

Da die maximalen isomeren Verunreinigungen von 1% im Ausgangsmaterial zu klein sind, um als Erklärung zu dienen, verbleiben nur die folgenden Erklärungsmöglichkeiten:

1. Es kann über die Diazoverbindung 13 eine teilweise Äquilibrierung der Diazoniumionen 12 und 14 stattfinden.
2. Das planare Kation 98 ist für einen Teil der Produkte die bestimmende Zwischenstufe.
3. Eine Äquilibrierung der Allyl-Kationen cis- und tr-99 bzw. der entsprechenden Alkohole tr-94 und cis-94 ist die Ursache der nicht vollständigen Stereospezifität.

Die unter Punkt 3. genannten Möglichkeiten sind auszuschließen, da erstens eine hinreichende Stabilität der Alkohole 93 und 94 unter den Bedingungen der Desaminierung sicher-

gestellt wurde und zweitens die Äquilibrierung der Kationen cis- und tr-99 eine zu hohe Aktivierungsenergie verlangt, als daß sie bei Raumtemperatur stattfinden könnte. So wurde z.B. für die Äquilibrierung der im supersauren Medium erzeugten Kationen 100 und 101 eine Aktivierungsenergie von 100 kJ/mol (bzw. 24,0 kcal/mol) ermittelt.⁵⁶⁾



Beweise für die Stabilität von Allyl-Kationen unter solvolytischen Bedingungen lieferte Winstein⁵⁷⁾, der bei der SilberI-unterstützten Solvolyse von cis- und trans-konfiguriertem Crotylchlorid keine cis-trans-Äquilibrierung der entsprechenden Allyl-Kationen feststellte.

Außerdem käme es auf diese Weise nur zu vornehmlichen Bildung des trans-Allyl-Kations 99, da dieses um einige kcal stabiler als das isomere cis-99 sein dürfte; im Falle der Kationen 100 und 101 beträgt die Differenz 6,7 bis 7,5 kJ/mol (bzw. 1,6 bis 1,8 kcal/mol)⁵⁶⁾.

Dieses Argument schließt auch das planare Kation 98 als alleinige Ursache für die nicht hundertprozentige Stereospezifität der Produktbildung aus: Wegen der höheren Stabilität des trans-Allyl-Kations sollte eine fehlende Stereospezifität besonders bei Desaminierung des cis-Amins 19 zu beobachten sein - zumindest aber erheblich stärker ausgeprägt sein als es tatsächlich der Fall ist.

Die Möglichkeit 2. ist also höchstens von sehr untergeordneter Bedeutung, ausschlaggebende Ursache ist offenbar die Diazoverbindung 13. Deuterium-Einbau-Experimente, die zum Beweis einer solchen Zwischenstufe geeignet sind, wurden zwar nicht vorgenommen, jedoch weisen entsprechende Ergebnisse, die bei der sauren Desaminierung anderer Cyclopropylamine erhalten wurden, den Prozentsatz an insgesamt gebildeter

Diazoverbindung zu etwa 5 bis 10% aus ⁴⁶⁾ (vergleiche auch D-Einbau in 11-Brom-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en 48, S.21).

Sieht man die Diazoverbindung 13 als alleinige Ursache für die begrenzte Stereospezifität der Produktbildung an, so führt dies bei Berücksichtigung der jeweiligen isomeren Verunreinigung von 0,6% beim trans-Amin 19 und 0,8% beim cis-Amin 19 zu $4,5 - 0,8 = 3,7\%$ bzw. $1,8 - 0,6 = 1,2\%$ ^{e)} Äquilibrierung der ursprünglichen cis- bzw. trans-konfigurierten Diazoniumionen 14 und 12.

Aus diesem Ergebnis läßt sich weiterhin schließen, daß das Verhältnis von Äquilibrierung zu Zerfall beim cis-Isomeren größer als beim trans-Isomeren ist -entweder durch bevorzugte Protonierung von 13 zum trans-Diazoniumion 12 oder aber einem verlangsamten Zerfall des cis-Diazoniumions 14 zufolge.

Zu einer Klärung beitragen kann der Prozentsatz an ring-erhaltenen Bromiden bei Desaminierung von 18 und 19 in Natriumbromid/Wasser. Es fällt auf, daß die Desaminierung der cis-Amine in beiden Systemen nicht nur mit einem erheblich höheren Ringerhaltungsgrad verbunden ist, sondern auch die Stereospezifität der vorwiegend unter Inversion ablaufender Ringsubstitution erhöht ist. Bei den trans-Isomeren tr-18 und tr-19 ist die Bevorzugung der Inversion nur schwach ausgeprägt bzw. bei der Desaminierung des tr-2-Methylcyclopropylamins gar nicht sichtbar.

Da die Bildung der Cyclopropylbromide 92 und 97 nur aus den Diazoniumionen erfolgen kann - es ist nicht einzusehen, daß das Cyclopropyl-Kation Zwischenstufe bei der Bildung der ringerhaltenen Produkte, nicht aber bei der allylischer Produkte sein soll-, liegt es auf der Hand, die Ringsubstitution als einen unter Inversion verlaufenden S_N2-Prozeß zu formulieren. Die geringere Ringerhaltung bei den trans konfigu-

e) Diese Werte ergeben sich aus dem isomerisierten Anteil im Allylalkohol 94 ($1,3:29,1 = 4,5\%$ im cis-System; $0,4:22,5 = 1,8\%$ im trans-System) durch Abzug der jeweiligen isomeren Verunreinigungen.

rierten Aminen steht in Einklang mit der schon vermuteten höheren Zerfallsgeschwindigkeit der trans-Diazoniumionen, derzufolge die konkurrierende S_N2-Substitution stärker als bei den cis-Isomeren zurückgedrängt wird. Die sterische Behinderung einer S_N2-Substitution am trans-Diazoniumion durch den β-Substituenten wirkt in die gleiche Richtung. Das stark unterschiedliche Verhältnis von Inv/Ret bei der Desaminierung der cis- und trans-Amine 18 und 19 läßt sich bei Einbeziehung der isomeren Verunreinigungen im Ausgangsmaterial und der oben abgeschätzten Äquilibrierung der Diazoniumionen 12 und 14 mit einer ausschließlich unter Inversion verlaufenden S_N2-Reaktion erklären:

Bei der Desaminierung des cis-Amins 19 wurde der Anteil der trans-Diazoniumionen zu etwa 4,5% (0,8% aus isomerer Verunreinigung; 3,7% durch Äquilibrierung) abgeschätzt; für das zu erwartende Verhältnis von Inv/Ret folgt:

$$\frac{95,5 \cdot 16}{4,5 \cdot 1} = 340$$

Analog ergibt sich beim trans-Amin aus dem Anteil des cis-Diazoniumions von 1,8% und dem relativen Geschwindigkeitsverhältnis von 16 bei der Ringsubstitution das Verhältnis von Inv/Ret zu:

$$\frac{98,2 \cdot 1}{1,8 \cdot 16} = 3,4$$

Die tatsächlichen gaschromatographisch bestimmten Werte betragen 170 bzw. 3,3. Die Übereinstimmung ist im Rahmen der relativ groben Abschätzung und bei Berücksichtigung der großen Fehlerbreite bei der Erfassung kleiner Produkt-Anteile erstaunlich gut.

Im 2-Methyl-substituierten System 18 ist eine analoge Abschätzung nicht möglich, da hier keine Aussagen über die Rolle der Diazoverbindung getroffen werden können. Darüber hinaus muß infolge der hier nur sehr kleinen Ausbeuten an Cyclopropylbromiden mit noch größeren Fehlern gerechnet werden. Ein Vergleich der Produktverhältnisse zeigt jedoch, daß hier wahrscheinlich die gleichen Effekte wirksam sind - gemeinsame Ursache für das unterschiedliche Reaktionsverhalten der cis- und trans-Verbindungen dürften sterische Effekte des β-Substituenten sein.

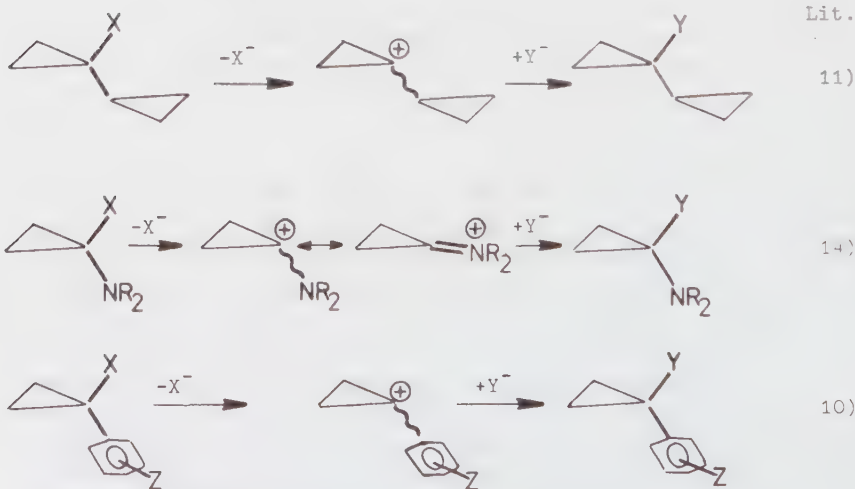
5.4. Diskussion der Ergebnisse

Die im vorhergehenden Abschnitt aufgestellte Hypothese einer unter Inversion verlaufenden S_N2 -artigen Substitution am Dreiring steht im Widerspruch zu theoretischen Arbeiten von Ugi²⁸⁾ und Stohrer²⁹⁾, die bei kleinen Ringen einer retentiv verlaufenden Substitutionsreaktion den Vorzug geben.

Während eine retentive S_N2 -Substitution an Vierringen durch mehrere Beispiele³⁰⁾ widerlegt ist, hat es im Cyclopropyl-System bisher keine Beweise für oder gegen das Vorliegen eines retentiven Prozesses gegeben.^{f)}

Bisherige solvolytische Studien an monocyclischen Cyclopropyl-Derivaten führten nur dann zu ringerhaltenden Produkten, wenn sich in α -Position ein stark-Kationen-stabilisierender Substituent befand (siehe auch S.2).

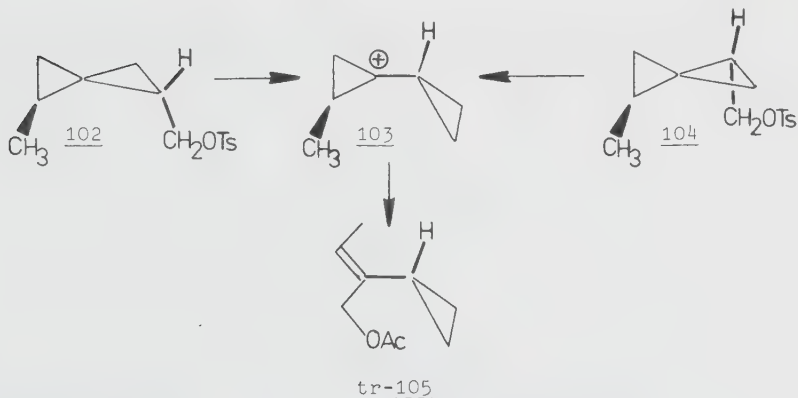
Schema 26



f) Ein erster Hinweis auf einen unter Inversion ablaufenden S_N2 -Prozeß ist die schon in der Einleitung (S.6) erwähnte Beobachtung, die Kunze³²⁾ bei der Umsetzung von 15 mit wässriger Jodwasserstoffsäure machte.

Ob den stabilisierten Cyclopropyl-Kationen eine nicht planare (mit abgewinkeltem α -Substituenten) oder eine planare Struktur zukommt, konnte anhand der obigen Beispiele nicht entschieden werden. An einem β -substituierten Cyclopropan-Derivat gelang es dagegen Gajewski²⁶⁾, Hinweise für die planare Struktur des Cyclopropyl-Kations 103 zu erhalten. Ausgehend von den strukturisomeren Spiroverbindungen 102 und 104 erhielt er bei Solvolysen in Essigsäure/Natriumacetat neben anderen Produkten das Allylacetat 105 mit der thermodynamisch günstigeren *tr*-Konfiguration.

Schema 27

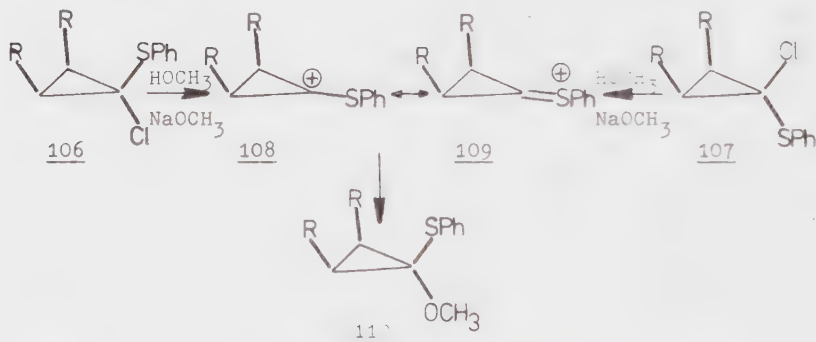


Das *cis*-konfigurierte 105, das bei der Solvolyse von 104 aus einem Synchronprozeß oder einem nicht planaren Kation 103 hervorgehen sollte, fehlte gänzlich. Voraussetzung bei der Interpretation dieser Resultate als Beweis für eine planare Zwischenstufe ist die Annahme, daß ein nicht-planares Kation nur eine Möglichkeit der disrotatorischen Ringöffnung hat und insofern zwei nicht planare Zwischenstufen mit unterschiedlichen Konfigurationen notwendigerweise entweder nur *cis*- oder nur *trans*-konfiguriertes 105 liefern können.

Leider wurden bei der Umsetzung von 102 bzw. 104 keine Substitutionsprodukte von 103 erhalten, die eindeutiger Aussagen über die Struktur von 103 erlaubt hätten. Dagegen wurde bei Solvolysen der α -Thio, β -Alkyl-substituierten Cyclopropylchloride 106 und 107 der Dreiferring erhalten.²⁵⁾

Da hier unabhängig von der Ausgangskonfiguration der eingesetzten Substrate nur ringerhaltene Produkte der Struktur 110 gefunden wurden, ist eine gleiche produktbestimmende Zwischenstufe anzunehmen.

Schema 28

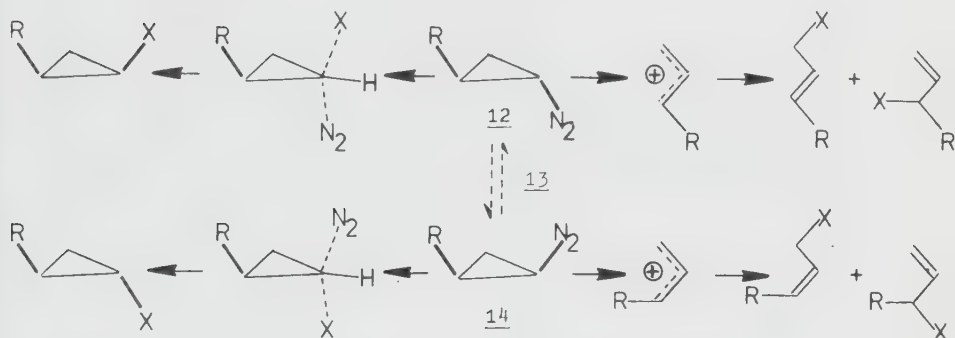


Ob die für 108 gewählte Schreibweise angemessen ist, ist jedoch zu bezweifeln. Wahrscheinlich besitzt die tatsächliche kationische Zwischenstufe einen sehr hohen Sulfonium-Charakter, so daß 109 die dominierende Grenzstruktur ist.

Bei der Desaminierung von cis- und tr-18 sowie cis- und tr-19 ist ein planares Cyclopropyl-Kation aus den schon erwähnten Gründen auszuschließen. Ein pyramidales Kation mit erhaltener Konfiguration kommt ebenfalls nicht als Zwischenstufe in Betracht, da es zwar zu den "richtigen" Allylprodukten, nicht aber zur Inversion bei der Ringsubstitution führen würde.

Für die Substitution kommt nur ein S_N2 -Mechanismus in Frage, der unter Inversion abläuft und mit der konzentriert ablaufenden Ringöffnung konkurriert:

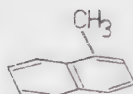
Schema 29



Die Unterschiede, die beim Zerfall der cis- und trans-Diazoniumionen 12 und 14 auftreten, können anhand von Beobachtungen bei solvolytischen Untersuchungen an ähnlichen Systemen verständlich gemacht werden. Aufschlußreich sind die Geschwindigkeitskonstanten der in Tabelle X (S. 54) aufgeführten Cyclopropyltosylate, die bei der Solvolyse in Essigsäure/Natriumacetat erhalten wurden.⁷⁾

Die streng nach einem konzentrierten Mechanismus ablaufenden Solvolysen der Tosylate 111 bis 115 weisen im Fall der trans-Isomeren erheblich höhere Geschwindigkeitskonstanten auf. Dies wurde zurückgeführt auf erhebliche sterische Spannungen im schon allylartiger Übergangszustand, die bei den Solvolysen der cis-konfigurierten Tosylate auftreten.

Zur Abschätzung der Energiedifferenz zwischen den cis- und trans-Allyl-Kationen cis- und trans-99 (siehe Schema 29) wurde für R = Methyl das α -Methylnaphtalin als Modellverbindung herangezogen:⁶⁾

116

Der so erhaltene Wert von 6,7 kJ/mol (bzw. 1,6 kcal/mol) ist etwas niedriger als der von Schleyer angegebene Wert von 7,5 kJ/mol (bzw. 1,8 kcal/mol), der sich aus der Äquilibrierung von 100 und 101 in supersaurem Milieu⁵⁶⁾ ergab (siehe S. 47).

Werte für andere Substituenten als R = Methyl sind bisher nicht bestimmt worden; sie können jedoch nur größer sein.

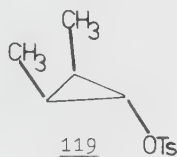
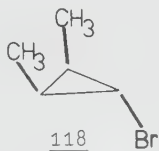
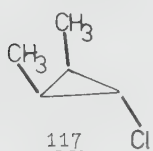
Die vom β -Substituenten verursachte sterische Spannung im cis-konfigurierten Ausgangsmaterial fällt nach Ergebnissen von Schleyer⁷⁾ erst bei größeren Alkylsubstituenten bzw. sterisch anspruchsvolleren Abgangsgruppen ins Gewicht.

Tabelle X

		k^{cis} 1/mol sec		k^{trans} 1/mol sec	$k_{\text{tr}}/k_{\text{cis}}$
<u>111</u>		$5,7 \cdot 10^{-13}$			
<u>112</u>		$1,8 \cdot 10^{-10}$		$5,3 \cdot 10^{-12}$	33,9
<u>113</u>		$2,5 \cdot 10^{-10}$		$6,9 \cdot 10^{-12}$	36,2
<u>114</u>		$3,1 \cdot 10^{-10}$		$3,4 \cdot 10^{-12}$	91,1
<u>115</u>		$6,0 \cdot 10^{-10}$		$2,9 \cdot 10^{-12}$	207,0

Überträgt man diese Ergebnisse auf die Diazoniumionen 12 und 14, so ist ein langsamerer Zerfall der cis-Diazoniumionen anzunehmen -vorausgesetzt, die entsprechenden Übergangszustände besitzen schon gewissen Allylcharakter. Eine solche Annahme ist angesichts der hohen Energie eines diskreten Cyclopropyl-Kations plausibel; sie wird ferner bestätigt durch Solvolyseergebnisse an Cyclopropyl-Derivaten mit verschiedenen Abgangsgruppen.

Schleyer⁷⁾ fand, daß die sterischen Wechselwirkungen zwischen den cis-ständigen Methylgruppen in den tr, tr-2,3-Dimethylcyclopropyl-Derivaten 117, 118 und 119 bei Erreichen des Übergangszustandes jeweils um den gleichen Betrag zurück gegangen waren. Daraus schloß er auf einen annähernd gleichen Ringöffnungsgrad im Übergangszustand.



Der in der Reihe $\text{Cl} > \text{Br} > \text{OTs}$ abnehmende Einfluß des tr- β -Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit beruht seiner Meinung nach nicht auf dem Ausmaß der Ringöffnung, sondern auf der unabhängig davon insgesamt entwickelten positiven Ladung, die sich, abhängig vom Fortschritt des C - X-Bindungsbruches, im Dreiring befindet.

Ein weiterer Hinweis für die Richtigkeit der obigen Annahme ergibt sich beim Vergleich der Solvolysengeschwindigkeiten (in Essigsäure) der folgenden Systeme⁵⁸⁾:

Tabelle XI

		k^{25} 1/mol sec	k_{OTf}/k_{OTs}
<u>111</u>		$5,7 \cdot 10^{-13}$	
<u>120</u>		$4,35 \cdot 10^{-13}$	
<u>121</u>		$1,78 \cdot 10^{-13}$	
<u>122</u>		$5,27 \cdot 10^{-13}$	

Das etwa gleiche Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten k_{OTf}/k_{OTs} beweist, daß neben den von den Abgangsgruppen bewirkten Geschwindigkeitsunterschieden keine weiteren Effekte wirksam sind. Die anchimere Unterstützung^{g)}, die als Maß für die Ringöffnung im Übergangszustand anzusehen ist, ist also gleich für das Cyclopropyltosylat 111 und das Triflat 120.

Geht man zu der noch besseren Abgangsgruppe Stickstoff über, so führt die Extrapolation der in Tabelle XI angeführten Ergebnisse dazu, einen ähnlichen Wert für k_{N_2}/k_X - und damit einen ähnlichen Ringöffnungsgrad anzunehmen. Die für die Solvolysen von 112 bis 115 gefundenen sterischen Effekte eines *cis*- β -Substituenten sollten damit auch für das *cis*-konfigurierte Diazoniumion 14 wirksam sein.

Ein anderer Punkt, der möglicherweise auch zu einer Erhöhung der Ausbeuten an *trans*-konfigurierten Cyclopropanprodukten führt, ergibt sich aus der Stereochemie der *cis*- und *trans*-Diazoniumionen 12 und 14. Beim *cis*-Diazonium-

g) Die anchimere Unterstützung bewirkt lt. Schleyer⁶⁾⁷⁾ nach Abzug aller anderen Effekt (z.B.: Abbau konformativer Spannung) eine Solvolysebeschleunigung um den Faktor 10^4 , bis 10^5 , (bei Einbeziehung konformativer Spannung ergibt sich ein Faktor von etwa 10^1). Gajewski²⁶⁾ gibt einen Faktor von $10^{4,1}$ an.

ion 14 ist die Rückseite, von der der Angriff des Nucleophils erfolgt, völlig frei von einem möglicherweise hinderlichen Substituenten, beim trans-Diazoniumion 12 dagegen nicht. Dies mag ebenfalls zu einer Begünstigung der Ringsubstitution beim cis-Isomeren führen.

Die insgesamt höhere Ausbeute an ringerhaltenen Produkten bei Desaminierung des 2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamins 19 ist verursacht durch die gegenüber einer Methylgruppe schlechtere Kation-stabilisierende Wirkung einer Methoxymethyl-Gruppe und die dadurch bewirkte verminderte Ringöffnungsgeschwindigkeit. Dieser Effekt ist auch bei den Solvolysen der in Tabelle X aufgeführten β -Alkylsubstituierten Cyclopropyltosylate gefunden worden⁷⁾. Die Solvolysegeschwindigkeit der trans-konfigurierten Tosylate steigt in der Reihenfolge $H < Me < iso-Prop. < tert-But.$, also mit zunehmender Kation-stabilisierender Wirkung. Gegenüber dem unsubstituierten Cyclopropyltosylat sind selbst die Solvolysegeschwindigkeiten der cis-Verbindungen erhöht.

6. Desaminierung von tr-2,2,3-d₃-Cyclopropylamin 20

6.1. Durchführung und Auswertung

d₃-Cyclopropylamin 20 wurde in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung und in Wasser in der üblichen Weise mit Natriumnitrit bei pH 3,0 bis 3,5 desaminiert. Die Desaminierungsprodukte, die man aus der Reaktionslösung mittels n-Pentan und Äther ausschüttelte, wurden durch präparative Gaschromatographie abgetrennt und anhand ihrer ¹H-NMR-Spektren charakterisiert.

Undeuteriertes Cyclopropylamin 20 wurde zu Vergleichszwecken ebenfalls in 7-molarer Natriumbromid-Lösung und in Wasser desaminiert; die Produktzusammensetzung ermittelte man durch gaschromatographische Analyse der Äther-Extrakte.

Aus den nachfolgenden Gleichungen und der Tabelle XII sind die ermittelten Ergebnisse zu entnehmen. Die Angaben zur Ausbeute sind Mittelwerte aus mindestens zwei GC-Analysen.

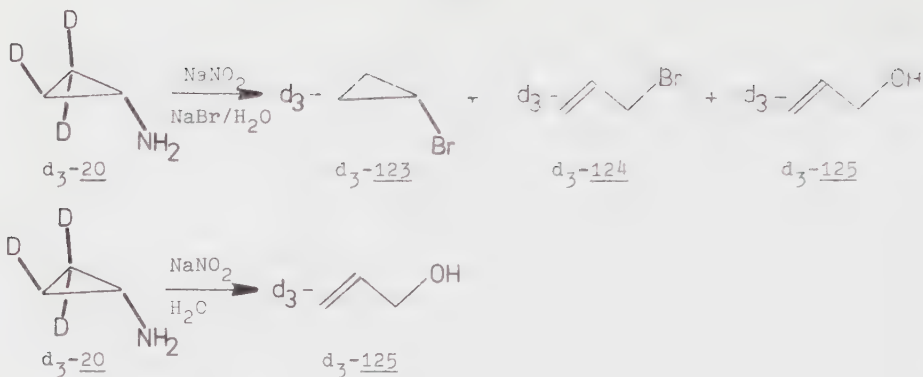


Tabelle XII

Kenn- ziffer	Amin	Lösungs- mittel	Dauer	Extrakt- mittel	rel. Ausbeuten, Summe=100%				
					Leichtfl. Produkte	123	124	125	Rest
R ₁	d ₃ -20	NaBr/H ₂ O	2 h.	Pentan Äther	3,0 —	—	—	0,1	0,9
R ₂	d ₃ -20	"	"	"	2,7	3,2	11,6	11,5	7,3
R ₃	d ₃ -20	H ₂ O	4 h.	Äther	5,8	—	—	92,6	1,6
R ₄	d ₀ -20	NaBr/H ₂ O	2 h.	Äther	2,7	3,1	82,0	11,6	0,3
R ₅	d ₀ -20	H ₂ O	"	Äther	5,2	—	—	92,9	1,9

Die unter R₂ stehenden Angaben zur Ausbeute wurden berechnet durch Kombination der unter R₁ stehenden Werte - bei Annahme, daß das Verhältnis von d₃-124 zu d₃-125 identisch mit dem gaschromatographisch erhaltenen Quotienten von d₀-124 zu d₀-125 ist.

Zur Bestimmung der Deuteriumverteilung in den deuterierten Produkten 123, 124 und 125 wurden die ¹H-NMR-Spektren herangezogen (siehe Spektrenanhang). Im Falle des d₃-Älyl-

- h) Eines der in dieser Spalte angeführten Produkte war n-Propanal, das jedoch in allen Fällen nur spurenweise auftrat.
- i) Im Falle von d₃-125 zeigte das Gaschromatogramm nicht einen, sondern zwei fast vollständig getrennte Peaks im ungefähren Verhältnis 1,2 : 1,0.

bromids und des d_3 -Allylalkohols war dies ohne weiteres möglich, da das α -Proton sowie die beiden γ -Protonen deutlich von den anderen Signalen abgesetzt waren. Das bei höchstem Feld erscheinende α -Proton bestand im Fall des d_3 -Allylbromids aus einem charakteristischen Dublett, dessen zwei Signale infolge H,D-Kopplung jeweils zu einem Triplet aufgespalten waren ($J_{H,H} = 7,4$ Hz, $J_{H,D} = 1,6$ Hz), im Fall des d_3 -Allylalkohols dagegen nur aus einem schlecht aufgelösten Multiplett (siehe Spektrenanhang).

Die Stellung der γ -Protonen im Allylalkohol bzw. Allylbromid war anhand der unterschiedlichen Kopplung zum β -Proton ($J_{H\gamma(cis),H\beta} = 16,8$ Hz, $J_{H\gamma(tr),H\beta} = 10,0$ Hz beim d_3 -Allylalkohol; $J_{H\gamma(cis),H\beta} = 17,0$ Hz, $J_{H\gamma(tr),H\beta} = 10,0$ Hz beim d_3 -Allylbromid) eindeutig bestimmt; die den jeweiligen Dubletts zugehörigen Signale lagen in beiden Fällen ausreichend weit auseinander, so daß eine getrennte Integration möglich war. Die Kalibrierung bei Ermittlung der relativen Signalintensitäten erfolgte anhand des β -Protons, dem man die relative Intensität 1 zuordnete.

Eine analoge Analyse war beim d_3 -Cyclopropylbromid ¹²³ nicht möglich, da hier die Absorptionen der cis- bzw. trans-ständigen β -Protonen so nahe beieinander liegen ($\Delta\delta = 0,11$ ppm), daß schon die Deuterium-Verbreiterung zu einer fast vollständigen Überlappung der entsprechenden Signale im 60-MHz-Spektrum führt.

Im Deuterium-entkoppelten Spektrum (90 und 100 MHz) waren jedoch die interessierenden Signale genügend schmal und ausreichend weit voneinander entfernt, um eine getrennte Integration zu erlauben. Im so erhaltenen ¹H-NMR-Spektrum von d_3 -¹²³ taucht das trans-ständige β -Proton als Dublett ($J_{H,H} = 7,1$ Hz) bei $\delta = 0,94$ ppm und das entsprechende cis-Proton bei $\delta = 0,83$ ppm auf ($J_{H,H} = 3,8$ Hz). Die vier Signale bei tiefem Feld ($\delta = 2,8$ ppm) stammen vom α -Proton, wobei die beiden äußeren Signale ($J = 7,1$ Hz) dem zum β -Proton cis-ständigen α -Proton und die beiden inneren Signale ($J = 3,8$ Hz) dem entsprechenden tr- α -Proton zuzuordnen sind (siehe Spektrenanhang).

Ein analoges Deuterium-entkoppeltes ¹H-NMR-Spektrum

ergab das aus tr-2,2,3-d₃-Cyclopropancarbonsäure ⁴⁴ durch Hunsdiecker-Abbau erhältliche d₃-Cyclopropylbromid; es wies jedoch im Unterschied zum desaminiert erhaltenen d₃-Cyclopropylbromid gleiche Anteile der cis- und trans-Isomeren auf^{k)}.

Die gefundenen Kopplungskonstanten von 3,8 Hz für das trans-Isomere und 7,1 Hz für das cis-Isomere entsprechen der Karplus-Gleichung, die bei Dreiringen für cis-ständige Protonen höhere Kopplungswerte als für trans-ständige verlangt.

Die Tatsache, daß das zum Brom trans-ständige β -Proton bei tieferem Feld absorbiert als das cis-ständige, ist ein allgemein zu beobachtendes Phänomen in Systemen, in denen ein elektronegativer Substituent und das dazu cis-ständige β -Proton eine starre ekliptische Konformation einnehmen¹⁾. Nach Fay⁵⁹⁾ ist dieses Phänomen möglicherweise auf ein gewisses Maß an "back-bonding" zwischen dem elektronegativen Substituenten und dem dazu ekliptischen Proton zurückzuführen; die Folge ist eine höhere Elektronendichte und eine damit verbundene höhere Abschirmung am cis-Proton.

Zur Ermittlung der Deuterium-Verteilung im Ausgangsmaterial 20 erwies sich die Verwendung von Europium-Verschiebungs-Reagenz Eu(FOD)₃ bei Erstellung des ¹H-NMR-Spektrums als brauchbar (siehe Spektrenanhang). Die β -Protonen waren zwar von der Verschiebung am wenigsten betroffen; jedoch wurde bei genügender Menge an Verschiebungsreagenz das zur NH₂-Gruppe cis-ständige Proton wesentlich stärker verschoben als das trans-ständige, das als ein breites Dublett (Abstand der Signalmaxima: 6 - 7 Hz) etwa ein ppm oberhalb des cis-Protons auftauchte. Die getroffene Signal-Zuordnung wurde bestätigt durch Zugabe von nicht deuteriertem Amin 20 zur Probelösung: Das dem trans-Proton (tr zur

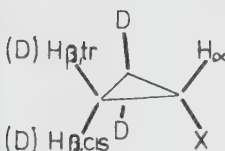
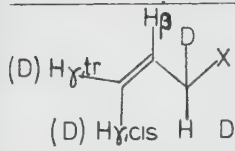
k) Zum gleichen Ergebnis kamen Lambert und Kobayashi⁴⁴⁾, die schon 1976 tr-d₃-⁴⁴ zum d₃-Bromid ¹²³ umsetzten, um die Stereochemie der Hunsdiecker-Reaktion zu ermitteln.

1) Das gilt nicht für Substituenten mit starkem Anisotropie-Effekt wie CO₂R, CHO u.ä. (siehe Lit. 59).

NH₂-Gruppe) zugeordnete Signal nahm hierbei überproportional zu.

In der folgenden Tabelle XIII sind die aus den ¹H-NMR-Spektren der angesprochenen Verbindungen erhaltenen Resultate zusammengefaßt; unter "n" ist die Anzahl der jeweils zur Auswertung herangezogenen Spektren angegeben.

Tabelle XIII

	$\frac{H_{\beta}(\text{cis})}{H_{\beta}(\text{cis}) + H_{\beta}(\text{tr})} \cdot 100$	$\frac{H_{\beta}}{H_{\alpha}}$	
X = NH ₂	87,0 ± 0,6 (n=10)	1,09 ± 0,03 (n=10)	
X = Br (aus Hunsdiecker Abbau)	50 ± 5,0 (n=1)	1,09 ± 0,03 (n=23)	
X = Br (aus Desam.)	18,1 ± 1,2 (n=19)	1,08 ± 0,04 (n=5)	
	$\frac{H_{\gamma}(\text{tr})}{H_{\gamma}(\text{cis}) + H_{\gamma}(\text{tr})} \cdot 100$	$\frac{H_{\alpha} + H_{\gamma}}{H_{\beta}}$	$\frac{H_{\gamma}}{H_{\alpha}}$
X = Br (aus Desam. in NaBr/H ₂ O)	47,0 ± 0,3 (n=9)	1,07 ± 0,03 (n=9)	1,10 ± 0,05 (n=9)
X = OH (aus Desam. in NaBr/H ₂ O)	17,9 ± 0,4 (n=7)	1,06 ± 0,03 (n=7)	1,05 ± 0,03 (n=7)
X = OH (aus Desam. in H ₂ O)	12,8 ± 0,3 (n=10)	1,08 ± 0,04 (n=10)	1,03 ± 0,03 (n=10)

Aus dem Quotienten H_β/H_α bzw. (H_α+H_γ)/H_β läßt sich der Gesamt-Deuterium-Gehalt im Cyclopropanring, der für alle hier angeführten Verbindungen gleich sein sollte, berechnen. Legt man den mittleren Wert von 1,08 zugrunde, so

führt dies zu folgendem Gesamt-D-Gehalt:

$$\frac{D}{H + D} = \frac{5 - 1 - 1,3}{5 \cdot 1,3} = 0,224 \approx 22,4\%$$

Dieser Wert wird bestätigt durch eine massenspektroskopische Untersuchung, die am d_3 -Cyclopropylbromid (aus Hunsdiecker-Abbau) unternommen wurde. Aus dem bei 30 eV erstellten Massenspektrum berechnete sich der d_3 -Anteil zu 93,7%, der d_2 -Anteil zu 5,0% und der d_1 -Anteil zu 1,3%; der d_0 -Anteil lag unter der Nachweisgrenze. Daraus ergibt sich der Gesamt-D-Gehalt wie folgt:

$$\frac{D}{H + D} = \frac{93,7 \cdot 3 + 5,0 \cdot 2 + 1,3 \cdot 1}{5 \cdot 100} = 58,5\%$$

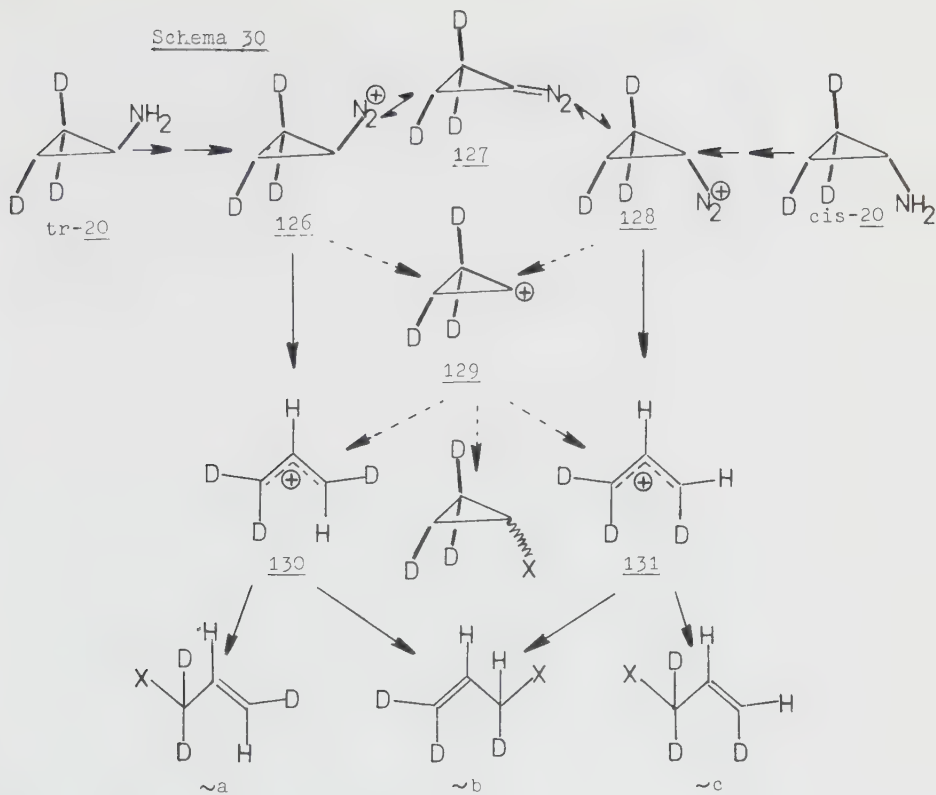
Verglichen mit dem Sollwert von 60% bedeutet dies eine relative Abweichung von 2,5%.

Da der Gesamt-D-Gehalt für die im Rahmen dieser Arbeit besonders interessierenden stereochemischen Belange keine entscheidende Rolle spielt, wird der Einfachheit halber im folgenden vom Sollwert 60% ausgegangen. Ferner wird die α -Position der Cyclopropyl-Verbindungen bzw. die β -Position der Allylprodukte als vollständig uneduiert angesehen - eine Annahme, die aufgrund des Syntheseweges bzw. des spezifischen Ringöffnungsprozesses berechtigt ist.

Die bei der Desaminierung von d_3 -20 in Wasser auftretende hohe Stereospezifität der Produktbildung, die sich im praktisch gleichen Wert für den trans-H-Anteil im Ausgangsmaterial (100-87,0=13,0%) und im Endprodukt (12,8%) äußert, legt das schon für die Methyl- und Methoxymethyl-substituierten Systeme 18 und 19 verwendete Reaktionsschema nahe.

Der in Schema 30 (S. 63) eingezeichnete Synchronprozeß sollte über die Kationen 130 und 131, deren Konfigurationsstabilität aus den auf S. 46ff angegebenen Gründen als gesichert angesehen werden darf, neben den Allylprodukten 125a bzw. 125b die stereochemisch unterscheidbaren Allylverbindungen 126a bzw. 126a und 126c

Schema 30



bzw. 125c bilden - und zwar in dem Verhältnis, in dem die Diazoniumionen 126 und 128 vorliegen. Bei der Desaminierung von $\text{d}_3\text{-20}$ in H_2O ist dieses Verhältnis, wie Tabelle XIII zeigt, identisch mit dem Isomerenverhältnis der Amine cis-20 und tr-20. Die Diazoverbindung 127 kann hier also keine Rolle spielen.

Anders ist es jedoch möglicherweise bei der Desaminierung in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung. Die etwas geringere Stereospezifität, mit der die Alkohole 125a und 125c in diesem Falle gebildet werden, kann ihre Ursache in einer zunehmenden Beteiligung der Diazoverbindung 127 haben - ein Salzeffekt mag als Erklärung dienen (siehe auch S.23).

Andererseits ist bekannt, daß Allylbromide unter den Bedingungen der sauren Desaminierung nicht stabil sind und unter Konfigurationsverlust Allylalkohole ergeben können. Beweis für die Instabilität der d_3 -Allylbromide ist ihre nicht stereospezifische Bildung bei der Desaminierung von d_3 -20 in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung. Die Bildung von Allylalkoholen aus den entsprechenden Bromiden war schon bei der Desaminierung von 2-Methyl- und 2-Methoxymethyl-Cyclopropylamin 18 und 19 in NaBr/H₂O zu beobachtet gewesen (siehe S. 41ff).

Die niedrigere Stereospezifität bei Desaminierung in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung muß daher nicht auf eine Beteiligung der Diazoverbindung 127 zurückgehen. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Stereochemie des ringerhaltenen Cyclopropylbromids d_3 -123.

Vorab fällt auf, daß die Ringsubstitution vorwiegend unter Inversion verläuft. Der Konfigurationsverlust, der sich in einem *cis* -H-Anteil von etwa 18% gegenüber dem entsprechenden *tr* -H-Anteil von 13% im Ausgangsmaterial bemerkbar macht, entspricht sehr genau dem Wert, der sich aus dem ¹H-NMR-Spektrum des unter gleichen Bedingungen gebildeten d_3 -Allylalkohols 125 ergibt.

Diese Übereinstimmung deutet auf eine Beteiligung der Diazoverbindung 127 als gemeinsame Ursache des Konfigurationsverlustes in d_3 -123 und d_3 -125 hin. Der Prozentsatz der über die Diazozwischenstufe epimerisierten Diazoniumionen 126 und 128 läßt sich wie folgt abschätzen: Die Wahrscheinlichkeit der Epimerisierung x soll für die beiden Diazoniumionen 126 und 128 gleich sein. Für die beobachtete Zunahme des Isomeren-Anteils von 5% im Desaminierungsprodukt ergibt sich dann:

$$x \cdot 87 - x \cdot 13 = 5 \Rightarrow x = \frac{5}{74} \approx 6,8\%$$

Dieser Wert ist relativ hoch, verglichen mit dem zu 1,5% bzw. 4,1% abgeschätzten Werte im Falle der in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung erzeugten Diazoniumionen *syn*- bzw. *anti*-50. Auf eine im Zusammenhang mit diesem Problemkreis stehende Frage ist bisher nicht eingegangen worden: Warum ist der Konfigurationsverlust im d_3 -Allylalkohol

125, der bei der Desaminierung von d_3 -20 in NaBr/H₂O erhalten wurde, nicht, wie bei den entsprechenden Desaminierungen von 18 und 19, deutlich höher als im d_3 -Cyclopropylbromid 123?

Wahrscheinlich hat hier keine Umsetzung des Allylbromids d_3 -124 zum Allylalkohol d_3 -125 stattgefunden, und zwar 1. wegen der geringeren Reaktivität von Allylbromid gegenüber seinen methylsubstituierten Derivaten ($k_{\text{Crot}}/k_{\text{Allyl}} \approx 100$ in 50-prozentigem, wässrigen Äthanol⁶⁰) und 2. wegen der abgeänderten Aufarbeitung (Extraktion von 123 und 124 mit Pentan, von 125 mit Äther).

Es ist jedoch festzuhalten, daß die geringere Stereospezifität in 7-molarer Natriumbromid-Lösung die bisher entwickelten mechanischen Vorstellungen, wie sie in Schema 30 dargestellt sind, in keiner Weise berühren.

Bemerkenswert an den Daten der Tabelle XIII ist auch der Isotopieeffekt, der sich im Verhältnis von H_T/H_α , das größer als 1 ist, ausdrückt. Offensichtlich ist der Angriff der Nucleophile Br⁻ und H₂O auf die stärker deuterierte Position des Allyl-Kations bevorzugt.

Ein ähnlicher Effekt wurde bei der basischen Zersetzung von 2- d_1 -Cyclopropylnitrosokarnstoff in Methanol gefunden: Der Faktor war mit 1,05 ähnlich groß wie im hier diskutierten Fall⁷⁷).

Bei Betrachtung der Produktverhältnisse in Tabelle XII fällt auf, daß der Anteil an Cyclopropylbromid bei der Desaminierung des d_3 -Amins 20 etwas höher ist als beim nicht deuterierten Amin. Dieser bei allen Desaminierungen von 20 und d_3 -20 beobachtete Effekt, der um einen Faktor von etwa 1,26 die Bildung des d_3 -Cyclopropylbromids begünstigt, kann nur über eine verlangsamte Ringöffnung des d_3 -Cyclopropan-Diazoniumions 126 gedeutet werden, da eine S_N2-Substitution keinen merklichen sekundären Isotopieeffekt aufweist.⁶¹

6.2. Diskussion

Der Zerfall des 2,2,3-d₃-Cyclopropandiazonium-Ions erfolgt nach den im vorhergehenden Abschnitt gewonnenen Ergebnissen nach dem gleichen Mechanismus, der schon beim Zerfall der analogen Methyl- und Methoxymethyl-substituierten Verbindungen gefunden wurde. Die Bildung von Cyclopropylbromiden verläuft in allen Fällen unter Inversion.

Allerdings ist ein sehr deutlicher Substituenten-Einfluß auf die Zerfallsgeschwindigkeit bzw. auf das Verhältnis von Direktsubstitution zu Ringöffnung spürbar. In der trans-Reihe sinkt die relative Ausbeute an ring-erhaltenen Produkten in der Reihe $H > CH_2OCH_3 > CH_3$ entsprechend der zunehmenden Kation-stabilisierenden Wirkung der Substituenten. Bei den cis-Substituenten ist ein solcher Gang nicht feststellbar; die Ringerhaltung ist bei $R = CH_3$ kleiner, bei $R = CH_2OCH_3$ dagegen größer als im unsubstituierten Grundkörper. Als Ursache sind entgegenlaufende sterische und elektronische Effekte anzusehen. Wie schon in Abschnitt 5.4. diskutiert wurde, ist die Ringöffnung von cis-konfigurierten Diazoniumionen, die zu den thermodynamisch weniger stabilen cis-Allyl-Kationen führt, infolge der sich schon im Übergangszustand andeutenden sterischen Spannung erschwert.

Dieser Effekt ist beim Zerfall des cis-Methoxymethyl-substituierten Cyclopropandiazonium-Ions offensichtlich erheblich größer als die vom Substituenten verursachte elektronische Stabilisierung, so daß hier die relative Ausbeute ringerhaltener Produkte nicht nur größer als beim trans-Isomeren, sondern auch größer als bei $R = H$ ist. Die beim Zerfall der cis- und trans-Methylcyclopropandiazonium-Ionen zu findende niedrigere Ringerhaltung zeigt den in diesem Fall wichtigeren elektronischen Effekt an. Solvolytische Untersuchungen⁷⁾, die bei der Acetolyse der cis- und trans-Methylcyclopropyltosylate 112 (siehe Tabelle X) relative Geschwindigkeitskonstanten von 9,3 und 316 im Vergleich zum nicht substituierten Cyclopropyltosylat 111 ($k_{rel} = 1$) ergaben, bestätigen dies.

Der Ersatz von H durch D verursacht ebenfalls einen Substituenteneffekt: Auf S. 65 wird dargelegt, daß die Ringöffnung des d_3 -Cyclopropandiazonium-Ions verlangsamt abläuft, während die Rekombinationsreaktion zwischen Allyl-Kation und Nucleophil an der stärker deuterierten Position begünstigt ist. Die Öffnung des Cyclopropan-Ringes führt an den Dreiring-Kohlenstoffatomen zu einem Wechsel von $sp^3 \rightarrow sp^2$. Dieser Übergang ist allgemein mit einem Isotopieeffekt $k_H/k_D > 1$ verbunden; für den umgekehrten Weg findet man dagegen zumeist inverse Isotopieeffekte⁶¹⁾. Dieser Effekt wird von Halevi⁶¹⁾ auf den erhöhten s-Charakter des sp^2 -Zustandes zurückgeführt.

7. Zusammenfassung der Ergebnisse

Cyclopropandiazonium-Ionen stehen mehrere Reaktionsmöglichkeiten offen: Neben der streng nach den Woodward-Hoffmann-Regeln erfolgenden disrotatorischen Ringöffnung, die bereits vielfach bestätigt wurde, ist auch die direkte Substitution unter Ringöffnung möglich. Dieser Prozeß, der bei solvolytischen Untersuchungen bisher nur bei Ausbildung eines stabilisierten Cyclopropyl-Kations beobachtet wurde, tritt beim Zerfall von Cyclopropandiazonium-Ionen auch in anderen Fällen auf.

In dieser Arbeit wurde erstmals eine direkte Substitution an Cyclopropandiazonium-Ionen unter Inversion nachgewiesen. Dieses Ergebnis kann in Einklang mit dem übrigen experimentellen Material nur im Sinne einer "normalen" S_N2 -Substitution gedeutet werden.

Widerlegt ist damit -zumindest für die hier untersuchte Abgangsgruppe- die von theoretischer Seite geforderte Begünstigung einer retentiv verlaufenden S_N2 -Substitution an kleinen Ringen. Retention läßt sich an Cyclopropandiazonium-Ionen nur dann beobachten, wenn der Dreiring Bestandteil eines starren bi- oder tricyclischen Gerüsts ist und aus sterischen Gründen keine synchrone Öffnung zu Allyl-Kationen erfolgen kann. Aufgrund des bisherigen experimentellen Materials

ist in diesen Fällen als produktbestimmende Zwischenstufe ein nicht-klassisches, teilgeöffnetes Cyclopropyl-Kation anzunehmen, das nur von der Vorderseite angreifbar ist. Der in dieser Arbeit untersuchte Zerfall der Triacyclo- [4.4.1.0^{1,6}] undec-3-en-11-diazoniumionen, der unter Ring-erhaltung und Überwiegender Retention verläuft, bestätigt das Konzept des teilgeöffneten Cyclopropyl-Kations.

EXPERIMENTELLER TEIL

8. Geräte und Betriebsbedingungen

8.1. Analytische Gaschromatographie (AGC)

Gerät:	Perkin Elmer F 20 und F 22
Trägergas:	Stickstoff
Eingangsdruck:	bis 2,2 kp/cm ²
Teilerverhältnis:	ca 1 : 200
Nebenfluß:	150 bis 200 ml/min
Detektor:	Flammenionisationsdetektor
Injektortemp.:	20 bis 50°C über Säulentemperatur
Säulen:	Stahlkapillarsäulen, Ø ca 0,25 mm
	50 m Carbowax + KOH (Cw +KOH)
	50 m Siliconöl DC 200
	25 m Polypropylenglykol (PPG)
	Glaskapillarsäulen, Ø 0,2 bis 0,4 mm
	45 m Carbowax + KOH
	79 m Carbowax + KOH
	106 m Carbowax + KOH
	112 m Carbowax + KOH
	47 m Carbowax (Cw)
	109 m Carbowax
	40 m Marlophen 814
	157 m Marlophen 814

Auswertung der Chromatogramme:

Die Identifizierung der auftretenden Produkte erfolgte durch Retentionszeitenvergleich unter Zuhilfenahme von authentischen Proben. Zur quantitativen Auswertung wurden elektronische Integratoren eingesetzt. Absolute Ausbeuten wurden ermittelt, indem man dem zu analysierenden Reaktionsgemisch vor der Aufarbeitung jeweils geeignete Standardsubstanzen zusetzte. Korrekturfaktoren bestimmte man gegebenenfalls in Eichansätzen.

8.2. Präparative Gaschromatographie (PGC)

Gerät:	Varian Aerograph 90-P
Trägergas:	Helium
Durchfluß:	90 bis 120 ml/min
Nebenfluß:	6 bis 8 ml/min
Detektor:	Wärmeleitfähigkeitsdetektor
Detektortemp.:	20 bis 50°C über Säulentermostat
Injektortemp.:	20 bis 50°C über Säulentermostat
Säulen:	gepackte Aluminium-, Stahl- und Glas- säulen
	1 m Carbowax + KOH
	5 m Carbowax + KOH
	1,5 m Carbowax + KOH
	4,5 m Carbowax
	6 m Carbowax
	6 m Diäthylenglykolsuccinat (DEGS)
	6 m Poly-m-phenyläther (PMPE)
	1,5 m Marlophen 814

8.3. Infrarot-Spektroskopie (IR)

Gerät: Perkin Elmer 257 Gittergerät; Bereich: 625 bis 4000 cm⁻¹

Flüssige Substanzen wurden als Kapillarfilm zwischen Natriumchlorid-Platten oder als Lösung in Tetrachlorkohlenstoff vermessen, Festsubstanzen z.T. auch in Kaliumbromid-Presslingen.

Zur Beschreibung der Spektren wurden die jeweiligen Banden nach ihrer Intensität und Form wie folgt charakterisiert:

- s = Bande hoher Intensität
- m = Bande mittlerer Intensität
- w = Bande geringer Intensität
- sh = Schulter
- br = breite Bande

8.4. ¹H-Kernresonanz-Spektroskopie (¹H-NMR)

Geräte: Varian T-60 und Varian A-60D (60 MHz)
Bruker HFX-90 (90 MHz)

Als innerer Standard diente Tetramethylsilan (TMS).

Zur Charakterisierung der Spektren wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

sing. = Singulett
dubl. = Dublett
tripl. = Triplett
quart. = Quartett
mult. = Multipllett
kompl. = nicht aufgelöstes, komplexes Signal
br. = breites Signal

8.5. Massenspektroskopie (MS)

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte am Varian MAT CH 5 bzw. bei GC-MS-Kopplung mit der Kombination Perkin Elmer F 20 und Varian MAT CH 7.

8.6. Schmelzpunkte (Schmp.)

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, wenn nicht anders vermerkt. Sie wurden mit dem Schmelzpunktsapparat der Firma Büchi (nach Dr. Tottoli) bestimmt.

8.7. Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden am Mikroanalytischen Laboratorium I. Beetz in Kronach ausgeführt.

Synthese und Umsetzungen

9. Synthese von syn- und anti-11-Amino-tricyclo-
undec-3-en (syn-17 und anti-17)9.1. Δ^2 -Oktalin-9,10-dicarbonsäure (22)³²⁾

240 g (1,58 mol) 1-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid (hergestellt durch Isomerisierung von 4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid³³⁾) wurden bei -60°C zusammen mit 400 ml flüssigem Butadien, 40 g Hydrochinon und 500 ml Dioxan in einen 2l-Autoklaven eingebracht, den man vorher auf etwa -20°C abgekühlt hatte. Anschließend erhitze man die Mischung unter stetem Rühren auf $170 - 180^\circ\text{C}$, wobei sich ein Druck von etwa 23 atm einstellte.

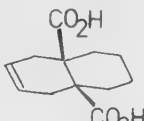
Nach 18 Stunden ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und überführte die gelbliche, viskose Lösung in einen 2l-Dreihalskolben. Durch Einengung am Rotavapor wurde das Lösungsmittel weitgehend entfernt und der halb feste, braune Rückstand mit 1,5 l 10%iger, wässriger Kalilauge versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde sodann mit konzentrierter, wässriger Salzsäure angesäuert, die ausfallende rohe Dicarbonsäure 22 abgesaugt und das wässrige Filtrat dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die durch Einengung der Methylenextrakte erhaltene zusätzliche Menge an rohem 22 (etwa 10 g) vereinte man mit dem ersten Niederschlag und kristallisierte aus 50%igem, wässrigem Aceton um.

Mittlere Ausbeute bei mehreren Ansätzen: 210 g - 59% d.Th.
Ein reinweißes Material von konstantem Schmelzpunkt erhielt man nach Behandlung mit Aktivkohle und nochmaligem Umkristallisieren.

Schmp: 186°C (unter Zersetzung)

IR (KBr)	3700 - 2200 (br; s)	1685 (s)	1470 (m)	1460 (m)
	1438 (m)	1409 (m)	1382 (m)	1309 (s)
	1280 (m)	1270 (m)	1255 (s)	1220 (s)
	1173 (m)	1158 (m)	1138 (w)	1098 (w)
	1088 (w)	1075 (m)	1039 (m)	998 (m)
	940 (br, s)	890 (w)	870 (m)	810 (w)
	790 (m)	738 (m)	678 (m)	650 (m)

¹H-NMR (d₆-Aceton)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,37 - 2,90	kompl.	12	aliph.-H	
5,57	mult.	2	olefin-H	
9,07	sing.	2	CO ₂ H	

9.2. Δ^2 -Oktalin-9,10-dicarbonsäuredimethylester 23^{m)}

224 g (1,0 mol) Δ^2 -Oktalindicarbonsäure 22 wurden in 3 l über Magnesium getrocknetem Methanol gelöst, diese Mischung bei Ausschluß von Feuchtigkeit zum Sieden erhitzt und ein langsamer Strom trockener Salzsäure durch die Lösung geleitet.

Nach etwa 120 Stunden, als lt. ¹H-NMR-Spektrum die ursprünglichen Säurefunktionen zu mehr als 50 % verestert waren, entfernte man das Lösungsmittel am Rotavapor und überführte den öligen, z.T. kristallinen Rückstand (263 g) mit 1,3 l trockenem Benzol in einen 2l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und KPG-Rührer und gab dann unter Rühren portionsweise 229 g (1,1 mol) Phosphorpentachlorid zu.

Nach anschließendem 2-stündigen Rühren unter Rückfluß entfernte man das Lösungsmittel bei leichtem Wasserstrahl-Vakuum und legte dann bei 50 °C ein Vakuum von weniger als 0,01 Torr an, um überschüssiges Phosphorpentachlorid durch Sublimation zu entfernen.

Sodann wurde vorsichtig 1 l über Magnesium getrocknetes Methanol zugegeben und die Lösung noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Isolierung des Reaktionsproduktes entfernte man das Lösungsmittel am Rotavapor und kristallisierte den öligen Rückstand (265 g) bei -20 bis -30 °C aus Methanol/Äther um. Man erhielt 198 g und aus der Mutterlauge nochmals 18,2 g eines schwach gelben, zerfließlichen Kristallisats.

Ausbeute: 216,2 g (0,86 mol) = 86 % d.Th.

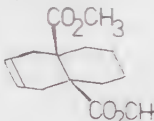
m) Die Synthese wurde in Analogie zu einer Vorschrift von Bloomfield⁶²⁾ durchgeführt.

Ein rein weißes Material erhielt man durch nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol.

Schmp: 78 bis 80 °C

IR(CCl₄) 3024(m) 2940(s) 2862(m) 2840(m) 1711(s)
 1457(m) 1433(m) 1345(w) 1293(m) 1278(m)
 1237(m) 1218(m) 1200(m) 1144(m) 1074(m)
 1043(m) 1020(m) 970(w) 862(w) 676(m)
 647(m)

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,10-2,60	kompl.	12	aliph.-H	
3,62	sing.	6	CO ₂ CH ₃	
5,52	kompl.	2	olefin.-H	

9.3. syn- und anti-Tricyclo[4.4.1.0^{1.6}] undec-3-en-11-carbonsäure(syn-26 und anti-26)

9.3.1. 11,12-Bis-(trimethylsilyloxy)-tricyclo[4.4.2.0^{1.5}]dodeca-3,11-dienⁿ⁾

Die nachfolgenden Umsetzungen wurden sämtlich unter trockenem Stickstoff verrichtet.

In eine Natrium-Suspension, hergestellt durch Schmelzen von 33,4 g (1,5 mol) metallischen Natriums in 1 l trockenem, auf 100 bis 105 °C erhitztem Toluol und anschließender Zerkleinerung mittels eines Hochgeschwindigkeitsrührers ("Ultra Turrax", 4000 bis 6000 U/min), ließ man nach Abkühlung auf ungefähr 70 °C 170 g (1,57 mol) Trimethylchlor-silan unter Rühren eintropfen (Dauer: etwa 10 min). Anschließend wurden 75,6 g (0,3 mol) des in 200 ml trockenem Toluol gelösten Diesters 23 so schnell zugetropft, daß die Reaktionslösung mäßig siedete.

ⁿ⁾ Die Acyloin-Kondensation ist in mehreren Veröffentlichungen beschrieben; siehe dazu Lit. 62), 63), 64).

Nach Beendigung des etwa 60minütigen Zutropfens ließ man die Reaktionslösung noch 1 Stunde unter Rückfluß sieden und rührte dann nach Abkühlen auf 90 °C noch insgesamt 15 Stunden nach. Zur Aufarbeitung ließ man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen und trennte dann den abgesetzten, violett gefärbten Niederschlag auf einer Glasfritte, die man vorher mit einer dünnen Schicht Celite belegt hatte, ab.

Nach Waschen des Rückstandes mit einigen ml Toluol engte man die vereinten Filtrate am Rotavapor ein und erhielt 94 g eines leicht gelb gefärbten Rückstandes.

In zwei weiteren Ansätzen erhielt man aus insgesamt 139,2 g Diester 23 188 g an rohem Disilyläther 24.

9.3.2. Syn- und anti-Tricyclo[4.4.1.0^{1.6}] undec-3-en-11-carbonsäure 26

Den aus insgesamt 215 g (0,85 mol) Diester 23 erhaltenen Disilyläther 24 löste man in 1,2 l Tetrahydrofuran, versetzte mit 50 ml 1-normaler, wässriger Salzsäure und erhitzte 90 min unter Rückfluß.

Anschließend wurden nach Abkühlen auf Raumtemperatur 50 g Calciumcarbonat zugegeben, 2 Stunden gerührt, sodann vom Calciumcarbonat abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Den öligen Rückstand (189,6 g) nahm man in 280 ml trockenem Pyridin auf und ließ zu dieser Lösung bei -5 bis -10 °C 90,7 g (0,85 mol) Methansulfonsäurechlorid innerhalb von 30 min zutropfen, wobei man heftig rührte. Nach 3stündigem Nachrühren bei -10 °C ließ man über Nacht bei mäßiger Rührgeschwindigkeit auf Raumtemperatur aufwärmen, goß dann das braune, schlammige Reaktionsgemisch in 1 l Eiswasser, säuerte mit halbkonzentrierter, wässriger Salzsäure an und schüttelte mehrmals mit insgesamt 1 l Äther aus. Die ätherischen Extrakte wusch man mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte sie dann am Rotavapor ein.

Der verbliebene ölige Rückstand (218 g) wurde anschließend bei Raumtemperatur ohne weitere Reinigung unter Rühren in 1,1 l 5%iger, wässriger Lithiumhydroxid-Lösung eingetropft. Nach dem 30minütigen Zutropfen rührte man noch 2 Stunden nach und gab dann 500 ml Eiswasser und anschließend bis zur sauren

Reaktion konzentrierte wässrige Salzsäure hinzu. Der ausgefallene gelbliche Niederschlag wurde auf einer Glasfritte abgetrennt und das Filtrat nach Sättigung mit Kochsalz 5mal mit insgesamt 500 ml Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Extrakte wurden am Rotavapor bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit dem ersten Niederschlag vereint (Menge: 141 g).

Durch Umkristallisieren aus Äther und anschließend aus Methanol/Wasser (9:1) erhielt man ein rein weißes Gemisch der isomeren Carbonsäuren syn- und anti-26.

Ausbeute: 108,1 g (0,59 mol) = 69,8 % d.Th.

(bezogen auf eingesetzten
Diester 23)

Die isomere Zusammensetzung wurde nach Veresterung mit ätherischer Diazomethan-Lösung gaschromatographisch (47 m Carbowax, Glaskapillarsäule) ermittelt:

syn-26 : 52 % (t_R = 24,7 min)

anti-26: 48 % (t_R = 22,5 min)

9.4. Trennung von syn- und anti-26

9.4.1.3-Hydroxy-4-jod-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}] undecan-syn-11-carbonsäure-lacton 27

In eine Lösung aus 300 g Natriumhydrogencarbonat und 4 l Wasser wurden 54,0 g (0,29 mol) des Isomerengemisches aus syn- und anti-26 eingetragen und durch Erwärmen auf 80 bis 90 °C gelöst. Nach Abkühlen auf etwa 30 °C gab man unter stetem Rühren soviel einer Jod/Kaliumjodid-Lösung hinzu, bis eine schwache, gelbliche Färbung bestehen blieb.

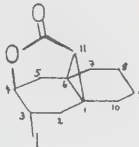
Es wurde anschließend noch 18 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, dann bis zur Entfärbung der Lösung einige Spatelspitzen Natriumhydrogensulfit zugegeben und 4mal mit je etwa 250 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen wusch man 3mal mit 10%iger, wässriger Natronlauge und anschließend 2mal mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknung über Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel am Rotavapor; es verblieb ein kristalliner, leicht gelb gefärbter Rückstand.

Ausbeute an Rohprodukt: 47,3 g (0,154 mol, berechnet als Jodlacton) = 102 % d.Th.

Aus einem Teil des Rohprodukts erhielt man durch 2maliges Umkristallisieren aus Äther ein weißes Material vom Schmp. 138 - 139 °C.

IR (CCl ₄)	2928(m)	2890(sh,m)	2856(m)	1733(s)
	1448(w)	1364(m)	1350(w)	1378(w)
	1275(sh,w)	1268(w)	1258(m)	1225(m)
	1200(w)	1170(w)	1155(w)	1082(m)
	1053(m)	1041(s)	1002(w)	990(w)
	973(m)	950(w)	907(w)	

¹H-NMR (CDCl₃)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,2 - 2,4	kompl.	13	} H ₂ , H ₅ } H ₇ -H ₁₁	
2,6 - 3,5	kompl.			
4,58	mult.	2	H ₃ , H ₄	

9.4.2. anti-Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undec-3-en-11-carbonsäure
(anti-26)

Die bei der Jodlacton-Reaktion (siehe 9.4.1.) erhaltenen basischen Lösungen wurden vereint, unter Eiskühlung mit konzentrierter, wässriger Salzsäure angesäuert und 6 bis 8mal mit insgesamt 1 l Methylenchlorid ausgeschüttelt, bis im organischen Extrakt kein Feststoff mehr nachweisbar war. Nach einmaligem Waschen mit gesättigter Kochsalz-Lösung und anschließender Trocknung über Magnesiumsulfat trennte man das Lösungsmittel am Rotavapor ab. Ausgehend von 108 g eines Gemisches der Carbonsäuren syn- und anti-26, die man in 2 Ansätzen zur Jodlacton-Reaktion einsetzte, wurden 51,7 g eines weißen Produktes erhalten.

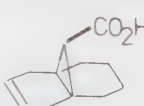
Rohausbeute: 51,7 g (0,28 mol) = 48,9 % des Ausgangsmaterials
= 102 % d.Th.

Das Material enthielt nach gaschromatographischer Analyse einer mit Diazomethan veresterten Probe noch 1,3 % syn-Isomeres; es lieferte nach 2maligem Umkristallisieren die anti-Carbonsäure 26 in 99,4%iger isomerer Reinheit
Ausbeute nach Umkristallisieren: 43,5 g (0,24 mol) = 41,2 % des Ausgangsmaterials, $\hat{=}$ 85,8 % d.Th.

Schmp: 201 bis 202 °C

IR (CCl ₄)	3520(w)	3350-2300(br,m)	3025(m)	2960(sk,m)
	2930(m)	2890(m)	2870(m)	2825(sk,m)
	1698(s)	1460(sk,m)	1447(m)	1428(m)
	1340(w)	1300(m)	1271(w)	1231(m)
	1217(m)	1194(w)	1169(w)	1112(w)
	1009(w)	672(m)		

¹H-NMR (CDCl₃)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,1 - 2,7	kompl. (sing. bei 1,82)	13	aliph.-H	
5,53	mult.	2	olefin-H	
10,0	br,sing.	1	CO ₂ H	

9.4.3. syn-Tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en-11-carbonsäure
(syn-26)

95,4 g (0,31 mol) des rohen Jodlactons 131 löste man in 3 l Essigsäure und gab sodann unter Eiskühlung und intensivem Rühren 378 g (5,8 mol) Zinkpulver in kleinen Portionen innerhalb von 15 min zu.

Es wurde noch 30 min ohne Eiskühlung nachgerührt, dann vom überschüssigen Zink sowie vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert und am Rotavapor eingeeengt.

Den übrigen Rückstand nahm man in 1,5 l 10%iger, wässriger Natronlauge auf, schüttelte die alkalische Lösung mehrmals mit Methylenchlorid aus und säuerte dann mit konzentrierter, wässriger Salzsäure an.

Der ausgefallene weiße Niederschlag wurde durch Saugfiltration abgetrennt und das Filtrat noch 3mal mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknung der organischen Extrakte über Magnesiumsulfat und Einengung am Rotavapor erhielt man 6,5 g eines kristallinen Produktes, die man mit dem durch Absaugen erhaltenen Produkt (49,1 g) vereinte.

Rohausbeute: 55,6 g (0,31 mol) = 100 % d.Th.

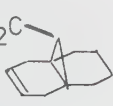
Da das Rohprodukt lt. der GC-Analyse des entsprechenden Methylesters noch 1,2 % des anti-Isomeren enthielt, wurde mehrmals aus Methanol/Wasser umkristallisiert, bis die isomere Reinheit größer als 99 % war.

Ausbeute nach Umkristallisation:

43,2 g (0,24 mol) = 40,9 % des Ausgangsmaterials
= 78,6 % d.Th.

IR (CCl ₄)	3520(w)	3350-2400(br,m)	3025(m)	2922(m)
	2900(sh,m)	2860(m)	1688(s)	1448(m)
	1431(sh,m)	1424(m)	1302(m)	1268(sh,m)
	1255(m)	1224(w)	1212(sh,w)	1189(w)
	932(w)	670(m)		

¹H-NMR (CDCl₃)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,2 - 2,4	kompl.	13	aliph.-H	
5,45	mult.	2	olefin-H	
10,7	sing.	1	CO ₂ H	

9.5. Syn-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en (syn-17)

9.5.1. Syn-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid (syn-28)

10,4 g (57 mmol) der syn-Carbonsäure 26 wurden in 100 ml Aceton und 10 ml Wasser gelöst und bei -10 °C tropfenweise mit 6,8 g (67,2 mmol) Triäthylamin in 20 ml Aceton versetzt. Nach dem 30minütigen Zutropfen rührte man noch weitere 30 min nach und ließ dann bei 0 °C innerhalb von 45 min 9,3 g (86 mmol) Chlorameisensäureäthylester in 20 ml Aceton zutropfen, rührte 45 min nach und gab dann bei 0 °C innerhalb

von 45 min eine Lösung aus 5,9 g (90,8 mmol) Natriumazid und 25 ml Wasser tropfenweise zu.

Man rührte anschließend noch 90 min bei 0 °C nach, goß dann das Reaktionsgemisch mitsamt dem ausgefallenen Niederschlag in 600 ml Eiswasser und schüttelte unverzüglich 6mal mit insgesamt etwa 600 ml Toluol aus. Die Toluolextrakte wurden nach einmaligem Waschen mit 200 ml Wasser über Magnesiumsulfat getrocknet und dann in einen trockenen, auf 120 °C erhitzten 1l-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Blasenzzähler eingetropft, so daß die eingetropfte Lösung intensiv unter Rückfluß siedete.

Die spontan einsetzende Gasentwicklung war nach dem 3 Stunden dauernden Zutropfen und weiterem 1stündigen Nachrühren bei Rückflußtemperatur beendet (im IR - Spektrum der Reaktionslösung war die ursprünglich sehr intensive Säureazid-Bande bei 2122 cm^{-1} praktisch verschwunden).

Man ließ auf 0 °C abkühlen, gab dann 15 ml konzentrierte, wässrige Salzsäure zu und rührte diese Mischung 18 Stunden bei Raumtemperatur, bis in der Toluol-Phase kein Isocyanat mehr nachweisbar war (Isocyanatbande im IR bei 2270 cm^{-1}). Zur Isolierung des Aminhydrochlorids trennte man die wässrige Phase ab und schüttelte die organische Phase nochmals mit wenig halbkonzentrierter, wässriger Salzsäure aus. Aus den vereinten, salzsauren Phasen erhielt man nach Einengung am Rotavapor 12,7 g eines tiefbraunen Öls. Da es nicht gelang, das Hydrochlorid direkt aus dem Rückstand auszukristallisieren, versetzte man mit 100 ml 5%iger Natronlauge und schüttelte anschließend 5mal mit insgesamt 200 ml Methylenchlorid aus. Nach Trocknung der Methylenchlorid-Extrakte über Kaliumcarbonat und Einengung am Rotavapor erhielt man 8,8 g eines bräunlichen Öls intensivem, aminartigen Geruch.

Das Aminhydrochlorid wurde aus der ätherischen Lösung des rohen Amins durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas in feinkristalliner Form erhalten.

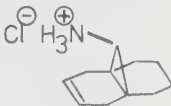
Ausbeute: 4,5 g (23,7 mmol) = 40,2 % d.Th.

Durch Umkristallisieren aus Essigester/Methanol (20:1) wurde das Produkt bis zur Schmelzpunktkonstanz gereinigt.

Schmp: 192 bis 193 °C (unter Zersetzung)

IR (CHCl ₃)	3670(m,br)	3400(m,br)	3300-2300(s,br)	1930(w,br)
	1660(w)	1598(s,br)	1525(m,sh)	1490(m,br)
	1466(m)	1448(s)	1432(m)	1358(w)
	1330(w)	1270(w)	991(m)	978(w)
	920(w)	900(w)		

¹H-NMR (CDCl₃)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,10-3,00	kompl.	13	aliph.-H	
5,74	mult.	2	vinyl.-H	
8,10	sing.	3	NH ₃ ⁺	

Elementaranalyse: C₁₁H₁₈NCl (199,7)

gefunden	66,29 % C	8,94 % H	6,97 % N
berechnet	66,19 % C	9,09 % H	7,01 % N

9.5.2. syn-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en (syn-17)

Das freie Amin erhielt man nach Versetzen des Aminhydrochlorids syn-28. mit 10%iger, wässriger Natronlauge durch Extraktion mit Äther und anschließender Kurzwegdestillation des am Rotavapor eingeengten ätherischen Extrakts.

Die isomere Reinheit bestimmte man durch analytische Gaschromatographie (45 m Carbowax + KOH. 160 °C; t_R(syn-17)= 16,2 min).

Isomere Reinheit: 99,0 ± 0,2 %

IR (CCl ₄)	3380(w)	3020(m)	2959(s)	2921(m)
	2890(sh,m)	2845(sh,m)	2820(sh,m)	1460(w)
	1444(m)	1430(w)	1410(m)	1345(w)
	1260(s)	1095(s)	1012(s)	860(m)
	700(w,br)	670(m)	660(m)	

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,00 - 2,75	kompl.	15	aliph.-H + NH_2 -Gruppe	
5,50	mult.	2	olefin.-H	

9.6. anti-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undec-3-en-anti-11-9.6.1. anti-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undec-3-en-ylamin-
chlorid (anti-28)

Ausgehend von 18,2 g (100 mmol) der anti-Carbonsäure 26 erhielt man entsprechend dem für das syn-Isomere beschriebenen Verfahren das anti-Aminhydrochlorid 28 in feinkristalliner Form.

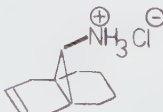
Ausbeute: 10,6 g (56,3 mmol) = 56,3 % d.Th.

Umkristallisiert wurde wie beim syn-Isomeren aus Essigester/Methanol.

Schmp: 192 bis 194 °C (unter Zersetzung)

IR(CHCl_3)	3670(m,br)	3440(m,br)	3400-2300(s,br)	1950(br,w)
	1650(w)	1600(s)	1500(m,br)	1455(m)
	1430(sh,m)	1350(w)	1270(w)	1168(w)
	1075(m,br)	1011(w)	998(w)	945(w)
	897(m)	857(m)		

 ^1NMR (CDCl_3)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,24-2,81	kompl.	13	aliph.-H	
5,48	mult.	2	olefin.-H	
8,40	sing.	3	NH_3^+	

Elementaranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NCl}$ (199,7)

gefunden	66,17 % C	9,06 % H	6,98 % N
----------	-----------	----------	----------

berechnet	66,15 % C	9,09 % H	7,01 % N
-----------	-----------	----------	----------

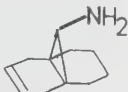
9.6.2.anti-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en (anti-17)

Das freie Amin anti-17 erhielt man wie beim syn-Isomeren beschrieben.

Durch analytische Gaschromatographie (45 m Carbowax + KOH, 160 °C, t_R (anti-17) = 15,2 min) wurde die isomere Reinheit zu 99,2 + 0,2 % bestimmt.

IR (CCl ₄)	3380(w)	3620(m)	2958(s)	2920(m)
	2890(sh,m)	2850(m)	2820(sh,m)	1446(w)
	1428(w)	1410(w)	1258(s)	1080(s)
	1010(s)	860(m)	681(m)	660(m)

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,82 - 2,77	kompl.	15	aliph.-H + NH ₂ -Gruppe	
5,38	mult.	2	olefin.-H	

10. Desaminierung von syn- und anti-11-Amino-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en-hydrochlorid (syn-28 und anti-28)

10.1.Desaminierung von syn-28 in wässriger Natriumbromid-

Lösung

Je 8 bis 20mg des syn-Aminhydrochlorids 28 wurden genau ausgewogen und mit einer ebenfalls genau ausgewogenen Menge an Naphtalin^o(2 bis 5mg) in einem 25ml-Zweihalskolben mit pH-Meter (Glaselektrode), Magnetrührer und Tropftrichter in jeweils 10 ml wässriger Natriumbromid-Lösung (NaBr-Konzentration: 0,1 - 7,0mol/l) gelöst, mit 10 bis 25mg festem Natriumnitrit versetzt und durch tropfenweise Zugabe von 3,5-prozentiger, wässriger Perchlorsäure auf pH 3,0 bis 3,5 eingestellt. Im Falle der Desaminierungen in 0,1 bis 1,0 molarer Natriumbromid-Lösung wurde nach 3,5 Stunden wie folgt aufgearbeitet: Man gab bis zur alkalischen Reaktion (pH: 11 bis 13) 2-prozentige, wässrige Natronlauge hinzu und schüttelte dann je 6 mal mit insgesamt je 2 ml Äther aus. Die Äther-Extrakte wurden nach Trocknung über Kaliumcarbonat

o) Im Fall der Desaminierungen in 1,75 - 7,0 molarer Lösung erfolgte die Zugabe erst nach Abschluß der Desaminierung.

vorsichtig eingeeengt und anschließend gaschromatographisch analysiert (45m Carbowax+KOH, Glaskapillarsäule, 140°C). Im Falle der übrigen Desaminierungen (1,75 bis 7,0 molare Natriumbromid-Lösung) ließ man 13 Stunden bei Raumtemperatur rühren, gab dann nochmals 12,5mg Natriumnitrit hinzu und arbeitete nach weiterem 4-stündigen Rühren wie folgt auf: Nach Zugabe einer ausgewogenen Menge Naphtalin (3 bis 6mg) schüttelte man die Desaminierungslösungen je 6 mal mit insgesamt 15ml Äther aus, trocknete die Äther Extrakte über Natriumsulfat und untersuchte nach vorsichtiger Eindampfung gaschromatographisch (47m Carbowax, Glaskapillarsäule, 130°C).

Ein weiterer Äther-Extrakt, der nach Versetzen der jeweiligen Desaminierungslösungen mit 2-prozentiger Natronlauge erhalten wurde, wurde ebenfalls gaschromatographisch untersucht (45m Carbowax+KOH, Glaskapillarsäule, 140°C); in keinem Falle wurde nicht umgesetztes Ausgangsmaterial 17 gefunden, Desaminierungsprodukte waren nur in vernachlässigbar kleinen Mengen vorhanden.

Eine Übersicht über die Desaminierungsbedingungen und die gaschromatographisch bestimmte Produktzusammensetzung gibt Tabelle XIV auf S.87.

10.2. Desaminierung von anti-28 in wässriger Natriumbromid-Lösung

Die Desaminierung des anti-Aminhydrochlorids 28 wurde in analoger Weise wie beim syn-Isomeren durchgeführt. Tabelle XV auf S.88 gibt Aufschluß über die genauen Bedingungen und die gaschromatographisch festgestellte Produktzusammensetzung.

10.3. Desaminierung von syn- und anti-28 in 2-molarer wässriger Natriumbromid-Lösung bei Zusatz von Natriumperchlorat

13,6mg (0,073mmol) des anti-Aminhydrochlorids 28 bzw. 13,2mg (0,070mmol) des syn-Aminhydrochlorids 28 löste man in jeweils 20ml einer Lösung, die 4,12g Natriumbromid und 9,80g Natriumperchlorat enthielt (NaBr-Konzentration = 2,0 mol/l, NaClO₄-Konzentration = 4,0 mol/l). Nach Zugabe von 20mg (0,29mmol) Natriumnitrit und weiteren

20mg nach 16 Stunden ließ man 19 Stunden bei pH 3,0 bis 3,5 rühren, wobei der pH-Wert durch zwischenzeitliche Zugaben von 3,5-prozentiger, wässriger Perchlorsäure innerhalb der angegebenen Grenzen konstant gehalten wurde. Bei Abbruch der Desaminierung wurden 5,13mg bzw. 5,46mg Naphtalin zugegeben und anschließend wie unter 10.1. beschrieben aufgearbeitet. Die gaschromatographische Analyse (47m Carbowax, Glaskapillarsäule, 130°C) ergab folgende Resultate:

eingesetz- tes Amin	relative Ausbeuten, Summe=100%						Standard
	<u>45</u>	<u>46</u>	<u>47</u>	syn- <u>48</u>	anti- <u>48</u>	Rest	
anti- <u>28</u>	0,6	3,9	6,5	3,20	83,60	2,2	114,5
syn- <u>28</u>	0,1	2,0	7,0	87,37	3,03	0,6	221,4

10.4. Desaminierung von syn- und anti-28 bei verschiedenen pH-Werten

Ausgehend von je 7 bis 13mg syn- bzw. anti-28 in jeweils 10ml 4-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung wurde wie unter 10.1. beschrieben desaminiert, jedoch während der Desaminierung ein pH-Wert von 2,0 bis 2,5 bzw. 3,5 bis 4,0 eingestellt.

Die Aufarbeitung erfolgte nach 2 Stunden ohne Zusatz einer Standardsubstanz; die gaschromatographisch (47m Carbowax, Glaskapillarsäule, 130°C) ermittelte Produktzusammensetzung der ätherischen Extrakte ist den Tabellen XIV und XV zu entnehmen.

10.5. Desaminierung von syn- und anti-28 in NaBr/D₂O

Je 147mg (0,78mmol) der isomeren Aminhydrochloride gab man zu einer Mischung aus 100ml D₂O und 62,0g Natriumbromid. Nach Zugabe von 150mg (2,2mmol) Natriumnitrit stellte man mit etwa 0,4ml 0,3-molarer D₂SO₄ in D₂O auf pH 3,4 bis 3,6 ein.

Zur Konstanthaltung des pH-Wertes wurden im Verlaufe der Desaminierung weitere 0,8ml 0,3-molarer D₂SO₄ sowie nach 6 Stunden weitere 50mg (0,72mmol) Natriumnitrit zugegeben. Bei Abbruch der Desaminierung nach 19 Stunden waren jeweils 19,5ml (=105% d.Th.) Gas entwickelt, wie azotome-

trisch festgestellt wurde. Die Produktzusammensetzung ermittelte man nach der üblichen Aufarbeitung (siehe 10.1.) durch analytische Gaschromatographie (47m Carbowax, Glas-kapillarsäule, 130°C):

eingesetz- tes Amin	relative Ausbeuten; Summe=100%					
	<u>45</u>	<u>46</u>	<u>47</u>	syn- <u>48</u>	anti- <u>48</u>	Rest
anti- <u>28</u>	<0,1	0,5	1,1	4,43	93,07	0,9
syn- <u>28</u>	<0,1	0,8	2,1	93,87	3,03	0,2

Durch präparative Säulenchromatographie (60cm Aluminium-oxid, basisch, Aktivitätsstufe I, ϕ = 4cm, Laufmittel: n-Hexan) wurden die Bromide syn- und anti-48 von den übrigen Produkten abgetrennt; es gelang hierbei, das jeweils im geringeren Umfang entstandene Bromid auf 5 bis 10% anzureichern.

Zur Deuterium-Gehaltsbestimmung wurde das Gemisch der isomeren Bromide beider Desaminierungen mittels GC-MS-Kopplung massenspektroskopisch untersucht (siehe dazu Tabelle III, S.21)

Tabelle XV, Bedingungen und Ergebnisse der Desaminierung von anti-28

[NaB] mol/l	Dauer in h	Bemerkungen	Einwaagen in mg		relative Ausbeuten; Summe = 100%					Napht.	Umsatz an anti-28	abs. Ausb. an 48	
			Napht. 28	NaNO ₂	45	46	47	syn-48	anti-48				Rest
0,1	2		4,62	10,66	2,3	1,8	0,6	0,52	49,58	45,2	319,0	58,5%	21%
0,2	"		4,67	8,85	1,6	1,4	0,6	0,75	61,65	34,0	266,5	82,6%	27%
0,4	"		4,71	9,71	1,1	0,9	0,4	0,84	75,16	21,6	212,6	65,2%	48%
0,6	"		4,04	9,21	1,2	1,0	0,3	0,94	76,36	20,2	151,0	72,4%	56%
0,8	"		2,88	12,45	0,9	1,0	0,3	1,03	80,37	16,4	71,8	78,9%	60%
1,0	"		3,58	8,95	0,9	1,1	0,2	1,17	81,13	15,5	123,7	65,8%	73%
1,75	19		2,65	41,0	<0,1	<0,1	0,4	1,39	98,21	<0,1	12,5	100%	93%
2,0	17		4,33	17,4	"	<0,1	1,7	1,41	95,99	1,9	46,5	"	94%
3,0	"		5,41	18,4	40-45	"	0,3	3,2	94,16	0,6	67,9	"	75%
4,0	"		3,80	24,5	"	"	1,5	10,5	83,51	2,4	36,9	"	65%
5,0	"		4,25	21,7	"	"	2,1	10,5	81,15	3,3	61,9	"	48%
6,0	"		5,55	15,1	"	"	0,5	2,5	91,70	1,2	98,2	"	54%
7,0	"		6,95	41,5	"	"	2,6	3,3	83,84	2,7	59,4	"	46%
2,0	19	+NaClO ₄	5,13	13,6	40	0,6	3,9	6,5	83,60	2,2	98,1	100%	60%
4,0	2	pH: 2,0 - 2,5	—	9,6	10-12	0,2	0,4	3,7	89,86	3,6	—	—	—
4,0	2	pH: 3,5 - 4,0	—	11,5	"	<0,1	0,3	3,6	89,71	4,4	—	—	—
1,7	20	Kontrollversuch	—	~10	—	0,1	0,3	<0,1	—	0,1	—	anti-28=99,5%	—

10.6. Präparative Desaminierung von syn- und anti-28
in Wasser

1,0g(5,3 mmol) des anti-Aminhydrochlorids 28 bzw. 1123 mg (0,6 mmol) des syn-Isomeren wurden in 100 ml bzw. 50 ml Wasser gelöst, mit 600 mg (8,7 mmol) bzw. 200 mg (2,9mmol) Natriumnitrit versetzt und durch Zugabe von 3,5%iger, wässriger Perchlorsäure ein pH-Wert von 3,5 bis 4,0 eingestellt. Als nach 7-stündiger Desaminierung 120 ml (95 % d.Th.) bzw. 15 ml (87 % d.Th.) Gas entwickelt waren (festgestellt durch Azotometer), wurde wie unter Punkt 10.1. beschrieben, aufgearbeitet, und der Äther-Extrakt gaschromatographisch (47 m Carbowax, Glaskapillarsäule, 130 °C) analysiert:

eingesetz- tes Amin	relative Ausbeuten; Summe = 100 %					
	<u>45</u>	<u>46</u>	<u>47</u>	syn- <u>63</u>	anti- <u>63</u>	Rest
syn- <u>28</u>	2,1	17,6	18,5	20,7	< 0,5	41,1
anti- <u>28</u>	6,0	6,0	8,8	< 0,5	60,0	19,2
t _R /min	7,2	8,0	16,4	14,2	11,0	

Vor Abtrennung der Desaminierungsprodukte wurden die nach Einengung der Äther-Extrakte erhaltenen, dunkelbraunen Rückstände durch Säulenchromatographie (5cm x 1cm Kieselgel 60, Korngröße < 0,063; Laufmittel: n-Hexan) von polymeren Bestandteilen befreit. Aus dem eingeeengten Hexan-Eluat ließen sich durch präparative Gaschromatographie 3 bzw. 4 Produkte isolieren.

eingesetz- tes Amin	isolierte Produkte				
syn- <u>28</u>		<u>46</u>	<u>47</u>	syn- <u>63</u>	
anti- <u>28</u>	<u>45</u>	<u>46</u>	<u>47</u>		anti- <u>63</u>
Retentions- zeiten in min	4,8	6,1	21,3	17,0	12,7

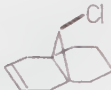
Säule: 1 m 20 % Carbowax + KOH, 140 °C, 105 ml He/min.

IR-und ^1H -NMR-Spektren von 47 und syn- und anti-63:

anti-63:

IR (CCl_4)	3060(w,sh.)	3023(m)	2924(s)	2891(s)
	2868(s)	2830(st.,m)	2660(br,w)	1700(w)
	1460(m)	1443(s)	1430(m)	1320(m)
	1277(m)	1264(m)	1215(m)	1076(w)
	1015(m)	987(m)	953(w)	911(m)
	898(m)	848(m)	695(m)	667(s)

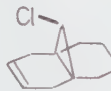
^1H -NMR (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,83 - 3,30	kompl.	} 13	aliph.-H	
2,87	sing.		+ Cycloprop.-H	
5,42	mult.	2	olefin.-H	

syn-63:

IR (CCl_4)	3024(m)	2925(s)	2890(sh,m)	2863(m)
	2830(sh,m)	1720(br,m)	1668(w)	1460(w)
	1446(s)	1425(m)	1280(m)	1266(m)
	1189(w)	992(m)	975(m)	933(m)
	912(m)	678(m)	658(s)	

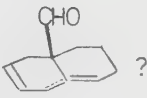
^1H -NMR (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,17 - 2,03	kompl.	8	} aliph.-H	
2,12 - 2,73	kompl.	4		
3,17	sing.	1	Cycloprop.-H	
5,41 - 5,54	mult.	2	olefin.-H	

47:

IR (CCl_4)	3022(m)	2965(st.,w)	2920(s)	2835(m)
	2810(st.,m)	2790(st.,w)	1723(s)	1655(w)
	1442(m)	1417(m)	867(m)	849(m)
	710(w)	654(m)		

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,10 - 2,95	kompl.	10 (4:4:2)	aliph.-H	
4,30 - 4,85	kompl.	3	olefin.-H	
9,62	sing.	1	Aldehyd-H	

Bei der Einengung des ätherischen Extrakts der Desaminierungs-
lösung von anti-28 kam es zum Auskristallisieren eines
weißlichen Feststoffes.

Durch Dünnschicht-chromatographische Auftrennung auf Kiesel-
gel-Platten konnten zwei feste Substanzen 133 und 132
isoliert werden, die man aus Tetrachlorkohlenstoff/Chloro-
form umkristallisierte und sodann spektroskopisch unter-
suchte:

133:

IR (KBr)	3600-3500(br,s)	3030(m)	2933(m)	2865(m)
	1545(s)	1460(sh,m)	1446(m)	1430-1400(br,m)
	1390-1350(m)	1346(m)	1260(br,m)	1197(m)
	1146(m)	1110(w)	1073(m)	1050(m)
	1040(sh,m)	1010(s)	1060(sh,m)	986(m)
	954(s)	887(m)	867(m)	851(m)
	820(m)	806(sh,m)	797(m)	750(br,m)
	730(m)	717(m)	685(m)	668(m)
	625(m)			

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,35 - 3,40	kompl.	13-15	?	?
5,6	mult.	2	?	

Elementaranalyse

gefunden: 54,85% C 6,90% H 10,58% N

MS (70eV) kein M^+ -Peak; Fragmente bei: 193 / 192 /
186 / 176 / 154 / 106 / 91 und niedere
Bruchstücke

MS (30eV) höchster Peak bei 240 (M^+); Fragmente
bei: 223 / 193 / 192 / 186 / 176 / 154 /
106 / 91 und niedere Bruchstücke u.a.
bei: 41 / 30 / 29

wahrscheinliche Bruttoformel: $C_{11}H_{16}N_2O_4$ (240,3)
berechnete Zusammensetzung: 54,99% C 6,71% H 11,66% N

132:

IR (CCl_4) 3480(s,br) 3380(m,br) 3025(w) 2928(m)
2870(m) 1650(w) 1548(s) 1468(m)
1436(m) 1368(sk,m) 1340(s) 1255(m)
1051(m) 1005(m) 952(m) 934(m)
854(m) 837(m) 829(sk,m) 800(w)
750(m) 711(m) 678(m) 645(m)

1H -NMR($CDCl_3$)

δ /ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,14 - 3,23	kompl.	10 - 12	?	
5,63	mult.	2	?	?
11,0	sing.	1	?	

Elementaranalyse:

gefunden: 50,26 % C; 5,84 % H; 14,28 % N

MS (30eV) höchster Peak bei 223; weitere Peaks bei:
207 / 193 / 182 / 176 / 162 / 149 / 133 /
117 / 105 / 91 / ferner: 43 / 41 / 30 / 28

wahrscheinliche Bruttoformel: $C_{11}H_{15}N_3O_5$ (269,3)

berechnete Zusammensetzung: 49,07 % C; 5,62 % H; 15,61 % N

10.7. Kontrolluntersuchungen zur Desaminierung

10.7.1. Stabilität von syn- und anti-48; Bestimmung von Korrekturfaktoren

Ausgewogene Mengen des syn- bzw. anti-Bromids 48 und der Standardsubstanz Naphtalin wurden in 20 ml 1,7-molarer Natriumbromidlösung eingebracht, die man zuvor mit je etwa 20 mg Natriumnitrit versetzt und mit 3,5%iger, wässriger Perchlorsäure auf pH 3,5 eingestellt hatte.

Nach 3stündigem Rühren wurde wie bei den Desaminierungen (siehe Punkt 10.1.) aufgearbeitet und analysiert.

Eine zweite Untersuchung zur Stabilität von 48 wurde mit den so erhaltenen Ätherextrakten durchgeführt, indem man sie nochmals in 1,7-molare Natriumbromidlösung (bei den oben genannten Bedingungen) einbrachte und dann 20 Stunden bei Raumtemperatur rührte.

Die durch gaschromatographische Analyse (47m Carbowax, Glaskapillarsäule, 130 °C) der jeweiligen Äther-Extrakte erhaltenen Resultate zeigt die folgende Tabelle:

Einwaagen:		GC-Analyse ^{p)} relative Anteile in %			
<u>48</u>	Naphtalin	syn- <u>48</u>	anti- <u>48</u>	Naphtalin	Rührdauer
20,54 mg an syn- <u>48</u>	10,32 mg	47,7		52,3	3 Std.
		47,9		52,1	20 Std.
18,72 mg an anti- <u>48</u>	7,61 mg		53,2	46,8	3 Std.
			53,3	46,7	20 Std.

Aus diesen Daten wurde der molare Korrekturfaktor F_m wie folgt berechnet:

$$F_m = \frac{\text{Einwaage an } \underline{48} \text{ in mol}}{\text{Einwaage an Napht. in mol}} \times \frac{\text{GC-Wert von Napht.}}{\text{GC-Wert von } \underline{48}} = 1,22 \pm 0,03$$

p) Die angegebenen Daten sind Mittelwerte aus mehreren Einspritzungen.

10.7.2. Stabilität von syn- und anti-28 bei Abwesenheit von Natriumnitrit

Jeweils etwa 10 mg der Aminhydrochloride syn-28 und anti-28 löste man in 10 ml 1,7-molarer, wässriger Natriumbromidlösung und rührte beide Mischungen bei pH 3,5 20 Stunden bei Raumtemperatur.

Zur Aufarbeitung wurde versetzt mit 2%iger, wässriger Natronlauge und anschließend mit Äther ausgeschüttelt. Die Resultate der gaschromatographischen Analyse (45 m Carbowax + KOH, Glaskapillarsäule, 140 °C) sind in den Tabellen XIV und XV dargestellt.

11. Synthese von cis- Δ^2 -Oktalin-9-carboxaldehyd 56^{q)}

3,6 g (22 mmol) Cyclohexen-1-carboxaldehyd⁶⁶⁾ wurden mit 1,0 g Hydrochinon und 10 ml flüssigem Butadien in einem Autoklaven 114 Stunden auf 140 bis 150 °C erhitzt (Druck: 5 atm). nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Aldehyd, der zu etwa 15 % entstanden war (AGC) durch präparative Gaschromatographie aus dem Produktgemisch abgetrennt.

PGC: 1 m 20% Carbowax + KOH, 140 °C, 105 ml He/min
 $t_R(56) = 16,2 \text{ min.}$

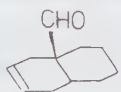
AGC: 45 m Carbowax + KOH (Glaskapillarsäule, 140 °C):
 $t_R(56) = 23,3 \text{ min}$

47 m Carbowax (Glaskap., 130 °C): $t_R(56) = 14,8 \text{ min}$

IR (CCl₄) 3022(m) 2922(s) 2850(m) 2755(w) 2695(m)
 1722(s) 1650(w) 1462(m) 1448(m) 1434(m)
 692(m) 653(m)

MS (70eV) M⁺-Peak bei m/e = 164; Fragmente u.a. bei:
 146 / 135 / 120 / 91 / 41 / 29 / 27

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,18 - 2,20	kompl.	13	aliph.-H	
3,48	mult.	?	olefin.-H	
9,40	si.g.	1	CHO	

q) Diese Verbindung wurde bereits von Szmuszkowicz und Bergmann synthetisiert, siehe Lit. 65.

12. Hydrierung von 47 und 56

Je 1,0 μ l der gaschromatographisch abgetrennten Aldehyde 47 und 56 wurden in je 1,0 ml Methanol gelöst, mit wenig Palladium/Aktivkohleversetzt und 50 Stunden unter Wasserstoff (Luftballon) bei Raumtemperatur gerührt. Wie die gaschromatographische Analyse (45 m Carbowax + KOH, Glaskapillarsäule, 170 °C) zeigte, hatten sich bei beiden Hydrierungen jeweils 3 Produkte übereinstimmender Retentionszeiten gebildet.

eingesetzter Aldehyd	Produkte, relative Ausbeuten in %				
	<u>47</u>	<u>56</u>	<u>134</u>	<u>135</u>	<u>136</u>
<u>47</u>	—	—	31	16	53
<u>56</u>	—	—	62	4	34
t_R /min	30,5	26,4	18,0	21,6	22,8

13. Synthese von syn- und anti-11-Brom-tricyclo[4.4.1.0^{1.6}]undec-3-en (syn-48 und anti-48)³⁵⁾

Das Gemisch der isomeren Bromide 48 stellt man nach einer Vorschrift von Paquette³⁵⁾ her.

Die Abtrennung der beiden Isomeren erfolgte durch präparative Gaschromatographie auf 1 m 20 % Carbowax, 150 °C, 115 ml He/min.

$$t_R(\text{anti-48}) = 14,0 \text{ min}; t_R(\text{syn-48}) = 18,0 \text{ min.}$$

14. Umsetzung der Bromide 48 mit n-Butyl-Lithium und Kohlendioxid

14.1. Umsetzung von anti-48

0,88 g (3,9 mmol) des anti-Bromids 48 in 40ml Äther wurden unter Argon bei Ausschluß von Feuchtigkeit mit 25 ml einer 1,7-molaren n-Butyllithium-Lösung (Hexan) versetzt. Die Zugabe erfolgte tropfenweise innerhalb von 15 min bei 0 °C. Nach 2stündigem Nachrühren bei 0 °C wurde die Reaktionslösung mittels einer Glasfritte zu einer Aufschlämmung von festem Kohlendioxid in Äther gegeben; anschließend ließ man

das Kohlendioxid über Nacht abdampfen.

Zur Isolierung der Carbonsäure versetzte man die Reaktionslösung mit halbkonzentrierter, wässriger Salzsäure, trennte die organische Phase ab und schüttelte sie darauf 6 mal mit je 20 ml 15-prozentiger, wässriger Kalilauge aus.

Nach Ansäuern der wässrigen Extrakte mit konzentrierter, wässriger Salzsäure schüttelte man mehrmals mit wenig Äther aus und engte dann die über Magnesiumsulfat getrockneten Äther-Extrakte bis auf einen öligen Rückstand von 4,0 g ein. Aus diesem Rückstand kristallisierte nach Zugabe von etwas Methanol und Wasser (1:1) die gesuchte Carbonsäure 26 aus.

Ausbeute: 0,30 g = 42,5% d.Th.

Die Konfiguration von 26 wurde anhand des ^{13}C -NMR-Spektrums bestimmt; es war identisch mit dem auf S. 101 die anti-Carbonsäure 26 beschriebenen Spektrum.

14.2. Umsetzung von syn-48

In analoger Weise wie beim anti-Isomeren erhielt man ausgehend von 0,88 g syn-48 0,22 g (=31,2% d.Th.) der syn-Carbonsäure 26; die Konfigurationszuordnung erfolgte wiederum über das ^1H -NMR-Spektrum.

15. Synthese von cis- und tr-2-Methylcyclopropylamin (cis-18 und tr-18)

15.1. cis-2-Methylcyclopropan-carbonsäureamid 31 und tr-2-Methylcyclopropan-carbonsäure 32

cis-31 und tr-32 wurden hergestellt durch Behandlung von 2-Methyl-3-chlorpropionitril mit feuchtem Kaliumhydroxid und nachfolgender, kinetisch kontrollierter Verseifung entsprechend dem Verfahren von Applequist und Peterson³⁷⁾.

15.2. cis-2-Methylcyclopropylamin 18

Zu einer bei 0°C aus 6,1 g (150 mmol) Natriumhydroxid, 10 ml Wasser und 1,53 ml (4,8 g, 0,03 mol) Brom bereiteten Ätheremulsion wurden bei Raumtemperatur 2,5 g (25 mmol) reines cis-31 gegeben.

Nach etwa 2 min trat vollständige Auflösung ein und es

wurde auf 45 bis 50°C erhitzt, noch 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt und dann das entstandene Amin durch Wasserdampf-Destillation in eine mit verdünnter, wässriger Salzsäure gefüllte Vorlage übergetrieben.

Nachdem etwa 50 ml Flüssigkeit übergetrieben waren, brach man ab und engte das Destillat am Rotavapor bis zur Trockne ein.

Ausbeute: 2,3g eines bräunlichen Produktes

Zur Freisetzung desamins löste man das Hydrochlorid in 2 ml Wasser und versetzte bis zur alkalischen Reaktion mit 15-prozentiger Kalilauge. Anschließend schüttelte man mehrere Male mit wenig Äther aus, trocknete die vereinten Extrakte über Kaliumcarbonat und trennte nach Kurzwegdestillation das Amin cis-18 durch PGC ab.

PGC: 5m 20% Carbowax + KOH, 60°C, 105 ml He/min

t_R (cis-18) = 6,9 min

AGC: 50m Carbowax + KOH, Stahlkapillarsäule, 60°C

t_R (cis-18) = 7,5 min

isomere Reinheit laut AGC: 99,6%

IR (CCl ₄)	3670(w)	3380(br,m)	3820(br,m)	3068(m)
	3000(s)	2948(s)	2930(sh,s)	2850(m)
	1610(br,m)	1455(sh,m)	1440(m)	1368(m)
	1350(m)	1220(br,m)	1168(m)	1137(w)
	1038(m)	1016(m)	946(m)	917(m)
	848(m)			

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
-0,30 bis -0,52	kompl.	1	} β-Cyclopropyl-H	
0,12 - 0,53	kompl.	2		
0,6 - 1,2	kompl.	5	CH ₃ + NH ₂	
2,03	mult.	1	α-H	

15.3. tr-2-Methylcyclopropylamin 18

In eine Lösung aus 40,0 g (0,4 mol) tr-2-Methylcyclopropan-carbonsäure 32 in 80 ml Wasser und 200 ml Aceton wurden bei -10°C 47,4 g (0,46 mol) Triäthylamin in 100 ml Aceton während 1 Stunde eingetropft. Anschließend tropfte man bei 0°C innerhalb von 1 Stunde 39,5 ml (48,2 g; 0,51 mol) Chlorameisensäuremethylester in 100 ml Aceton zu. Es fiel ein weißer Niederschlag aus.

Bei der gleichen Temperatur wurden sodann nach 1/2-stündigem Nachrühren 40,0 g (0,60 mol) Natriumazid in 140 ml Wasser zugetropft. Es wurde noch 1 Stunde bei 0°C nachgerührt, dann in 1 l Eiswasser gegossen und 5 mal mit je 100 ml Toluol ausgeschüttelt, die Toluol-Extrakte 1 mal mit etwa 100 ml Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet.

In einen mit KPG-Rührer, Rückflußkühler, Blasenähler und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben, den man mittels eines Ölbad es auf 120°C erhitzt hatte, wurde sodann die Toluol-Lösung des Säureazids bei Ausschluß von Feuchtigkeit innerhalb von 4 Stunden eingetropft, wobei die eingetropfte Lösung heftig siedete.

Man rührte noch 90 min bei der gleichen Temperatur nach, bis die Gasentwicklung beendet war. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung auf 0°C abkühlen und gab dann innerhalb von 40 min 100 ml konzentrierte, wässrige Salzsäure zu und ließ über Nacht unter kräftigem Rühren auf Raumtemperatur aufwärmen.

Nach Abtrennen der dunkelbraun gefärbten wässrigen Phase und zweimaligem Ausschütteln der Toluol-Phase mit wenig verdünnter Salzsäure wurden die vereinten wässrigen Phasen am Rotavapor eingeengt. Es verblieben 36,3 g eines dunkelbraunen Öls, das man in Methanol aufnahm und mit Aktivkohle verrührte. Nach 2-stündigem Rühren wurde filtriert und das Eluat am Rotavapor eingeengt: Rückstand 32,5 g. Zur Isolierung des freienamins versetzte man den Rückstand mit wenig Äther und 50 ml 40-prozentiger Natronlauge, trennte die organische Phase ab und schüttelte noch 3 mal mit wenig Äther aus. Nach Trocknung der vereinten organischen

Phasen über Kaliumcarbonat fraktionierte man über eine 30×1 cm Füllkörperperkolonne (Stahlwendeln).

Kp₇₆₀ (tr-18): 70 - 71°C

Ausbeute: 13,3 g = 39% d.Th.

AGC: 50m Carbowax + KOH, Stahlkapillarsäule, 60°C

t_R(tr-18) = 7,1 min

isomere Reinheit laut AGC: >99%

IR (CCl ₄)	3665(w)	3380(br,m)	3068(m)	3010(sh,m)
	2996(m)	2948(s)	2925(sh,m)	2900(sh,m)
	2870(m)	1615(br,m)	1458(sh,m)	1447(s)
	1398(w)	1368(m)	1310(m)	1210(w)
	1143(w)	1095(w)	1074(m)	1019(m)
	958(w)	895(m)	870(m)	

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
-0,57 bis 0,67	kompl.	6	{ β-Cycloprop.-H CH ₃	
1,0	sing.	2	NH ₂	
1,32 - 1,58	mult.	1	α-H	

16. Desaminierung von cis- und tr-2-Methylcyclopropylamin 18

16.1. Desaminierung von tr-18 in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung

100 mg (1,18 mmol) des trans-Amins 18 wurden in einem 50 ml Dreihalskolben mit pH-Meter (Glaselektrode), zwei Tropftrichtern und Azotometer mit 15 ml 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung versetzt. Unter Konstanthaltung des pH-Wertes auf 3,2 - 3,6 mittels 0,7-molarer, wässriger Perchlorsäure tropfte man innerhalb von 2 Stunden eine Lösung aus 240 mg (3,5 mmol) Natriumnitrit in 1,2 ml Wasser zu.

Als nach 2 Stunden trotz weiterer Zugabe von Natriumnitrit-

Lösung keine Gasentwicklung mehr feststellbar war (insgesamt entwickelte Gasmenge zu diesem Zeitpunkt: 25 ml = 95% d.Th.), arbeitete man wie folgt auf: Nach 4-maligem Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit insgesamt 10 ml Äther wusch man die ätherischen Extrakte mit gesättigter Natriumhydrngencarbonat-Lösung und anschließend mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknete über ~~Calciumchlorid~~ und untersuchte nach Kurzwegdestillation gaschromatographisch.

AGC: 50m Siliconöl, Stahlkapillarsäule, 60°C
25m PPG, Stahlkapillarsäule, 65°C

Die Resultate der gaschromatographischen Analyse sind in Tabelle XVI auf S. 102 zusammengefaßt.

16.2. Desaminierung von cis-18 in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung

Ausgehend von 100 mg des cis-Amins 18 wurde wie unter 16.1. beschrieben desaminiert und aufgearbeitet.
entwickelte Gasmenge: 25 ml = 95% d.Th.

Zwei weitere Desaminierungen von cis- bzw. tr-18 wurden in analoger Weise durchgeführt; vor der Aufarbeitung setzte man jedoch eine definierte Menge an 4-Brom-1-buten zu. Die Resultate dieser Desaminierungen sind ebenfalls in Tabelle XVI auf S. 102 zusammengefaßt.

16.3. Präparative Desaminierung in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung

10 g (119 mmol) eines cis, tr-Gemisches des Amins 18 wurden in 300 ml 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung vorgelegt und tropfenweise mit konzentrierter, wässriger Bromwasserstoffsäure versetzt, bis der pH-Wert 3,0 betrug. Während der anschließenden 7-stündigen Desaminierung wurden 24,0 g (348 mmol) festes Natriumnitrit und eine nicht bestimmte Menge an 2-molarer Bromwasserstoffsäure zugegeben. Der pH-Wert während der Desaminierung betrug 3,5 bis 4,0; es wurden insgesamt 3060 ml (113% d.Th.) Gas entwickelt.

Aus dem kurzwegdestillierten Äther-Extrakt, den man bei der üblichen Aufarbeitung erhielt, wurden durch PGC die Hauptprodukte der Desaminierung abgetrennt.

PGC: 6m Poly-m-phenyläther, 55°C, 105 ml He/min

t_R (88) = 6,0 min

t_R (90) = 9,3 min

t_R (tr-89) = 15,7 min

t_R (tr-91) = 22,2 min

Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit den bekannten IR- und ^1H -NMR-Spektren.

Die Identifizierung der Nebenprodukte cis-91, cis-89 und cis- bzw. tr-92 erfolgte ausschließlich durch Retentionszeiten-Vergleich auf analytischen Säulen.

16.4. Stabilitätsuntersuchungen

Zur Überprüfung der Stabilität des Cyclopropylbromids 92 und des verwendeten Standards 4-Brom-1-buten wurde eine ätherische Lösung beider Substanzen hergestellt, und die Lösung je zur Hälfte mit 10 ml 7-molarer Natriumbromid-Lösung bzw. gesättigter Natriumhydrogencarbonat -Lösung gemischt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die nachfolgende Tabelle gibt die Intergrationswerte vor und nach der Behandlung sowie die einer zwischenzeitlich gezogenen Probe an.

	vorher	in 7-molarem NaBr/H ₂ O		in ges. NaHCO ₃ /H ₂ O	
		nach 90 min.	nach 3 std.	nach 90 min.	nach 3 std.
 Br	10	10	10	10	10
tr- <u>92</u>	0,56	0,59	0,57	0,57	0,53

Tabelle XVI, Ergebnisse der Desaminierung von cis- und tr-18 in NaBr/H₂O

Eingesetz- tes Amin		Einwaagen in mg		Relative Ausbeuten; Summe = 100%						abs. Ausb. al. 92	tr-22 cis-92
Amin	Standard	90	tr-92 + 88	cis-92 + 88	tr-91	cis-91	tr-89	cis-89	Rest	Stand.	
<u>tr-18</u>	100	—	0,5	0,2	50,3	1,5	0,3	32,7	2,4	12,0	—
<u>tr-18</u>	100	33,0	1,2	0,2	57,8	2,5	0,5	23,6	1,7	12,5	13,0
<u>cis-18</u>	100	—	3,6	1,6	59,5	2,5		24,4		8,4	—
<u>cis-18</u>	100	29,2	1,1	1,7	55,3	0,6	1,5	13,9	7,3	8,1	15,7
<u>t_R/min</u> (25m PFG, 65°C):		2,69	2,72	3,43	4,40	4,71	7,83	7,36	—	5,20	—

*) bestimmt auf 50m Siliconöl. 60°C in mehreren Einspritzungen

$$t_R(\text{tr-91}) = 8,0 \text{ min}; t_R(\text{cis-91}) = 9,5 \text{ min}$$

17. Synthese von tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin
 (tr-19)

17.1. tr-2-(Hydroxymethyl)-cyclopropan-carbonsäureäthyl-
 ester (tr-34)⁶⁷⁾

Zu einer unter Rückfluß siedenden Lösung von 163,2 g (1,10 mol) Äthyl-(dimethylsulfuranylidene)-acetat³⁸⁾ in 1,1 l über Kaliumcarbonat getrocknetem Aceton ließ man unter Rühren und bei Ausschluß von Feuchtigkeit 78 ml (1,10 mol) Acrolein innerhalb von 15 min zutropfen.

Man ließ noch weitere 15 min bei der gleichen Temperatur nachrühren und engte dann die Reaktionslösung am Rotavapor ein. Den öligen Rückstand (107,8 g), der nach den IR- und ¹H-NMR-Spektren fast ausschließlich aus tr- und cis-2-Formylcyclopropan-carbonsäureäthylester 33³⁸⁾ (tr/cis = 85:15) bestand, setzte man ohne weitere Reinigung zur Umsetzung mit Natriumborhydrid^{r)} ein.

Dazu löste man den Rückstand in 100 ml Tetrahydrofuran und tropfte diese Lösung innerhalb von 15 min unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser zu einer Mischung aus 17,4 g (0,46 mol) Natriumborhydrid, 60 ml Wasser und 250 ml Tetrahydrofuran; hierbei stieg die Temperatur auf 5 bis 10°C an.

Während des 30-minütigen Nachrührens ließ man auf Raumtemperatur aufwärmen und gab dann bei erneuter Kühlung mit Eiswasser 20 ml konzentrierte, wässrige Sazsäure und 80 ml Methanol zu.

Anschließend trennte man die wässrige Phase ab und schüttelte diese 5 mal mit insgesamt 500 ml Äther aus. Die organischen Phasen wurden vereint, einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotavapor eingeeengt.

Aus dem schwach orangefarbenen Rückstand erhielt man das Produkt durch Vakuum-Destillation über eine 15 cm Vigreux-kolonne.

r) Zur Natriumborhydrid-Reduktion siehe Übersichtsartikel von Schuster⁶⁹⁾

Kp₄, (tr-34): 92 - 93°

Ausbeute: 43,7 g = 28% d.Th.

(bezogen auf eingesetztes Acrolein)

AGC: 10m Marlophen 814, Glaskapillarsäule, 90°C

t_R (tr-34) = 17,5 min

Reinheit: 97,2%

IR (Film)	3600-3100(br,s)	2980(m)	2930(m)	2900(m)
	2870(w)	1710(s)	1450(m)	1390(m)
	1380(m)	1310(m)	1270(m)	1240(m)
	1180(s)	1090(m)	1050(sh,m)	1026(s)
	1005(sh,m)	966(m)	882(m)	860(m)
	835(w)	820(w)	738(m)	

¹H-NMR (CDCl₃)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,7 - 1,9	kompl.	7	Cycloprop.-H	
1,1 - 1,4	tripl.		CO ₂ CH ₂ -CH ₃	
3,4 - 3,9	kompl.	3	CH ₂ -OH	
3,9 - 4,4	quart.	2	CO ₂ CH ₂ -CH ₃	

17.2. tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropanecarbonsäureäthylester⁶⁹⁾ (tr-36)

41,0 g (0,28 mol) tr-34 wurden in 80 ml trockenem Äther gelöst und unter kräftigem Rühren im Verlaufe von 60 min zu einer Suspension aus 7,94 g (0,33 mol) Natriumhydrid in 250 ml Äther getropft. Währenddessen wurde ein schwacher Strom getrockneten Stickstoffes über die Lösung geleitet, um Feuchtigkeit fernzuhalten,

Nach Beendigung der Zugabe erhitze man die Reaktionsmischung 3 Stunden auf Rückflußtemperatur, bis die Wasserstoff-Entwicklung beendet war.

Im Anschluß daran wurden zu der mäßig siedenden Reaktionslösung 48,3 g (0,34 mol) Methyljodid zugetropft. Dabei löste sich der ursprüngliche, schmierige Niederschlag auf; es fiel stattdessen ein weißer, feinkörniger Niederschlag

aus. Nach einstündigem Nachrühren bei Rückflußtemperatur ließ man über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen.

Zur Isolierung des Reaktionsproduktes saugte man den Niederschlag auf einer Glasfritte ab und wusch ihn mehrmals mit wenig Äther aus. Die vereinten organischen Eluate trocknete man nach Waschen mit gesättigter Kochsalz-Lösung über Magnesiumsulfat und engte sie sodann am Rotavapor bis auf einen Rest von 58 g ein.

Der Rückstand wurde im Vakuum durch Destillation über eine 15cm Vigreux-Kolonne fraktioniert; das Produkt ging bei 6,5 Torr und 63 bis 65°C über.

Ausbeute: 28,5 g = 72% d.Th.

AGC: 109m Carbowax, Glaskapillarsäule, 80°C

t_R (tr-36) = 48,5 min; t_R (cis-36) = 39,5 min

isomere Reinheit: 99,4%

IR (CCl ₄)	3080(w)	3000(sk,m)	2976(m)	2920(m)	2890(m)
	2860(m)	2830(w)	2815(m)	1720(s)	1470(sk,m)
	1455(m)	1410(m)	1388(sk,m)	1373(m)	1352(w)
	1320(m)	1300(sk,m)	1260(m)	1200(m)	1178(br,s)
	1165(m)	1109(m)	1095(m)	1080(sk,m)	1040(m)

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,6 - 1,8	kompl.	7	Cycloprop.-H	
1,08 - 1,38	tripl.		CO ₂ CH ₂ -CH ₃	
3,22	sing.	5	CH ₂ -OCH ₃	
3,0 - 3,5	mult.		CH ₂ -OCH ₃	
3,84 - 3.24	quart.	2	CO ₂ CH ₂ -CH ₃	

17.3. tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropanecarbonsäure (tr-37)

24,3 g (0,16 mol) tr-36 in 30 ml Äthanol tropfte man unter Kühlung mit Eiswasser innerhalb von einer Stunde zu einer Mischung aus 28,0 g (0,5 mol) Kaliumhydroxid, 36 ml Wasser und 42 ml Äthanol.

Anschließend rührte man 4 Stunden bei Raumtemperatur, bis

das ^1H -NMR-Spektrum vollständigen Umsatz anzeigte, säuerte dann die Lösung unter Eiskühlung mit 50 ml konzentrierter, wässriger Salzsäure an, sättigte mit Kochsalz und extrahierte über Nacht im Perforator mit Äther.

Nach Trocknung der Äther-Extrakte über Magnesiumsulfat wurde am Rotavapor bis zur Gewichtskonstanz eingengt.

Ausbeute an Rohprodukt: 20,8 g = 100% d.Th.

Zur weiteren Reinigung kristallisierte man aus Methanol/Wasser um.

Schmp.: 64 - 65°C

IR (CCl_4)	3400-2400(s,br)	2980(m)	2920(s)	2870(s)
	2820(sh,m)	1695(s)	1460(m)	1432(m)
	1402(w)	1390(w)	1355(w)	1320(m)
	1288(m)	1230(s)	1202(m)	1170(w)
	1115(s)	1100(sh,m)	930(br,m)	

^1H -NMR (CDCl_3)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,72 - 2,00	kompl.	4	Cycloprop.-H	
3,38	sing.	5	CH_2OCH_3	
2,9 - 3,8	mult.			
10,5	sing.	1	CO_2H	

17.4. tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin (tr-19)

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 6,5 g (50 mmol) tr-37 in 10 ml Wasser und 25 ml Aceton tropfte man innerhalb von 30 min 5,55 g (55 mmol) Triäthylamin in 20 ml Aceton zu. Anschließend wurden bei 0°C 6,50 g (60 mmol) Chlorameisensäureäthylester in 10 ml Aceton innerhalb von 45 min zugetropft, noch 45 min bei 0°C nachgerührt und dann bei der gleichen Temperatur 4,55 g (70 mmol) Natriumazid in 16 ml Wasser zugetropft (Dauer: 45 min). Nach abgeschlossener Zugabe rührte man 60 min bei 0°C nach und goß das Reaktionsgemisch anschließend in 100 ml

Eiswasser, schüttelte 4 mal mit je etwa 50 ml Toluol aus, wusch die vereinten Toluol-Extrakte einmal mit wenig Wasser und ließ dann zur Trocknung über Magnesiumsulfat stehen.

Die getrockneten Toluol-Phasen wurden sodann innerhalb von 30 min in einen mit Rührer, Rückflußkühler und Trockenrohr versehenen, trocknen 250ml-Dreihalskolben getropft, den man vorher mittels eines Ölbadess auf 120°C erhitzt hatte.

Die kräftig siedende Reaktionsmischung wurde nach dem Zutropfen noch weitere 80 min unter Rückfluß erhitzt, bis - wie die IR-spektroskopische Analyse einer entnommenen Probe zeigte - das eingetropfte Säureazid praktisch vollständig zum Isocyanat ungesetzt war. Man ließ auf 0°C abkühlen und gab dann 30 ml konzentrierte, wässrige Salzsäure hinzu. Nach 3-stündigem intensiven Rühren, währenddessen die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufwärmte, trennte man die salzsaure Phase ab. Da zu diesem Zeitpunkt noch nicht alles Isocyanat umgesetzt war (IR-Analyse), fügte man nochmals 30 ml konzentrierte Salzsäure hinzu und ließ über Nacht weiterrühren.

Bei Einengung beider salzsauren Phasen ergaben sich insgesamt 9,4 g eines braunen Öls, das man in 100 ml 10-prozentige, wässrige Natronlauge eingoß. Nach Sättigung mit Kochsalz extrahierte man 2 mal mit je 100ml Äther jeweils 15 Stunden im Perforator.

Beide Äther-Extrakte wurden vereint, über K_2CO_3 getrocknet und, nachdem man die Hauptmenge des Lösungsmittels über eine 30cm Füllkörperkolonne abdestilliert hatte, über eine 15cm Vigreux-Kolonne fraktioniert; als Hauptfraktion erhielt man 1,8 g einer farblosen Flüssigkeit von intensivem, aminartigen Geruch.

AGC: 112 m Carbowax + KOH, Glaskapillarsäule, 110 °C

$t_R(\text{tr-19}) = 15 \text{ min}$

Anteil an 19: 78 %

isomere Reinheit: 99,4 %

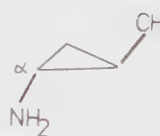
Ausbeute: $1,8 \times 0,78 \text{ g} = 28 \% \text{ d.Th.}$

Reines tr-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin 19 erhielt man durch PGC: 1,5 m 20 % Carbowax + KCl, Glassäule, 90 °C, 115 ml He/min.

$$t_R(\text{tr-19}) = 24 \text{ min}$$

IR (CCl ₄)	3700-3000(br,m)	3380(m)	3075(m)	3010(sh,m)
	3000(sh,m)	2980(s)	2920(s)	2870(sh,s)
	2850(s)	2810(sh,m)	1615(br,m)	1450(m)
	1410(m)	1370(m)	1313(m)	1200(m)
	1170(m)	1152(m)	1141(m)	1100(s)
	1074(m)	1025(m)	995(m)	952(m)
	925(m)	900(w)	870(w)	674(m)

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur	
0,1 - 0,6	kompl.	2	} β - Cyclo- propyl - H		
0,6 - 1,3	kompl.	1			
1,23	sing.	2	NH ₂		
1,96 - 2,25	mult.	1	α -H		
2,72 - 3,50	überlagert von sing.	} 5	} CH ₂ OCH ₃		
3,22	sing.				

Elementaranalyse: C₅H₁₁NO (101,2)

gefunden	59,30 % C	10,94 % H
berechnet	59,37 % C	10,96 % H

18. Synthese von cis-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin (cis-19)

18.1. cis-1,2-Cyclopropanedicarbonsäureanhydrid³³⁾ 4C) (38)

Nach einem von McCoy³⁹⁾ beschriebenen Verfahren setzte man Acrylsäuremethylester mit Chloressigsäureäthylester zu cis- und trans-Cyclopropanedicarbonsäurediester um, verseifte mit wässriger Kaliumhydroxid-Lösung zum cis ,trans-Dicarbonsäuregemisch, aus dem man nach Behandlung mit Essigsäureanhydrid das Anhydrid 38 erhielt.

Ausbeute über alle Schritte: 30 % d.Th. /Lit.³⁹⁾: 26 % d.Th.

18.2. cis-2-(Hydroxymethyl)-cyclopropanedicarbonsäure-lacton^{s)t)} (35)

Zu 11,0 g (0,29 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml über Lithiumalanat getrocknetem Tetrahydrofuran ließ man bei Ausschluß von Feuchtigkeit (N₂-Schutzatmosphäre) und unter Kühlung mit Trockeneis/Aceton 56,0g (0,5 mol) sublimiertes 38 in 600 ml trockenem Tetrahydrofuran derart schnell zutropfen, daß trotz intensiver Kühlung die Temperatur des Reaktionsgemisches auf -55 bis -60 °C konstant blieb. Die Zugabe war nach 45 min beendet; nach weiterem, 15minütigen Nachrühren ließ man innerhalb von 75 min auf 0 °C aufwärmen, beließ die Reaktionsmischung für 15 min auf 0 °C und kühlte dann auf -15 bis -20 °C ab.

Hierauf wurden 50 ml 6-normale, wässrige Salzsäure bis zur vollständigen Hydrolyse des überschüssigen Lithiumalanats zugegeben, dann weitere 350 ml 6-normaler Salzsäure zugegeben, die wässrige Phase mit Kochsalz gesättigt und sodann über Nacht im Perforator mit Äther extrahiert.

Nach Trocknung der ätherischen Extrakte über Magnesiumsulfat und anschließender Einengung am Rotavapor erhielt man 58 g einer viskosen, leicht gelblichen Flüssigkeit, aus der man durch Vakuum-Destillation über eine 15cm Vigreux-Kolonne das γ -Lacton der cis-2-(Hydroxymethyl)-cyclopropanedicarbonsäure erhielt.

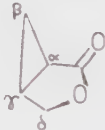
-
- s) Die nachfolgend beschriebene Reduktion wurde in Analogie zu Vorschriften von Bloomfield und Lee⁴¹⁾ durchgeführt.
t) Das Lacton ist bereits bekannt, siehe Lit. 42).

Kp_{8,0}: 86 bis 89 °C

Ausbeute: 40,0 g = 81 % d.Th.

IR(Film)	3500(w,br)	3080(w,br)	2970(m)	2905(m)
	1765(s)	1523(w)	1478(m)	1448(m)
	1373(m)	1343(m)	1308(m)	1218(m)
	1180(s)	1110(m)	1075(w)	1050(sh,m)
	1033(s)	991(s)	974(s)	850(m)
	826(m)	778(w)	760(m)	702(m)

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,64 - 0,90	kompl.	1	} β-H	
1,04 - 1,43	kompl.	1		
1,77 - 2,47	mult.	2	α, γ -CH	
3,97 - 4,43	mult.	2	δ -CH ₂	

18.3. cis-2-(Methoxymethyl)-cyclopropanecarbonsäure 37

Zu einer Lösung aus 15,6 g (0,27 mol) Natriummethanolat in 250 ml trockenem Methanol ließ man bei RT und unter Rühren innerhalb von 30 min 18,6 g (0,19 mol) des Lactons 35 in 50 ml trockenem Methanol zutropfen.

Nach anschließendem, 24stündigen Erhitzen unter Rückfluß entfernte man das Lösungsmittel bei Wasserstrahlvakuum, versetzte den braunen, schmierigen Rückstand mit 100 ml trockenem Tetrahydrofuran und engte nochmals bis zur Trockne ein. In 300 ml trockenem Tetrahydrofuran aufgenommen, gab man sodann portionsweise 4,8 g (0,2 mol) Natriumhydrid hinzu und erhitze 18 Stunden unter Rückfluß. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und unter Rühren 37,8 g (0,30 mol) Dimethylsulfat innerhalb von 45 min zutropfen.

Während der exotherm verlaufenden Reaktion wurde die Reaktionsmischung zusehens viskoser; anstelle des ursprünglichen braungelben, schmierigen Niederschlags entstand ein weißlicher, körniger Feststoff.

Man ließ noch 60 min unter Rückfluß nachrühren und gab nach Abkühlung auf Raumtemperatur 150 ml Wasser, 150 ml Äthanol und 28 g (0,5 mol) Kaliumhydroxid hinzu und rührte diese Mischung 10 Stunden bei Raumtemperatur.

Zur Aufarbeitung wurde mit 200 ml Wasser versetzt, 3mal mit Äther ausgeschüttelt, die wässrige Phase sodann mit konzentrierter, wässriger Salzsäure angesäuert und nach Sättigung mit Kochsalz über Nacht im Perforator mit Äther extrahiert. Nach Trocknung der Äther-Extrakte über Magnesiumsulfat und Einengung am Rotavapor erhielt man 18,5 g eines bräunlichen, hochviskosen Öls, das laut dem ^1H -NMR-Spektrum neben 17 % Ausgangsmaterial ausschließlich cis-2-(Methoxymethyl)-cyclopropan-carbonsäure 37 enthielt.

Ausbeute an Rohprodukt: $18,5 \times 0,83 = 15,4 \text{ g} = 61,5 \% \text{ d.Th.}$

(bezogen auf ein-
gesetztes Lacton)

= 74 % d.Th. (bezo-
gen auf umgesetztes
Lacton)

In einem analogen Ansatz erhielt man aus 120 g Lacton 35 51,4 g an roher Carbonsäure cis-37 neben 66,0 g zurückgewonnenem Lacton.

Nach Entfernung des nicht umgesetzten Lactons durch Destillation wurde der Rückstand mehrmals aus Äther umkristallisiert.

Schmp: $47,0 - 47,5^\circ\text{C}$

IR (KBr)	3580-2260(br,s)	1680(br,s)	1472(w)	1455(sh,m)
	1435(m)	1412(m)	1360(m)	1342(m)
	1300(m)	1267(m)	1228(s)	1212(sh,w)
	1196(m)	1170(w)	1150(m)	1120(m)
	1102(s)	1090(s)	1078(sh,m)	1050(sh,w)
	987(m)	935(s)	665(m)	

$^1\text{H-NMR}$ (COCl_2)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,90 - 1,29	kompl.	2	$\beta\text{-CH}_2$	
1,39 - 1,89	kompl.	2	$\alpha, \gamma\text{-CH}$	
3,26	sing.	3	OCH_3	
3,42 - 3,64	mult.	2	$\delta\text{-CH}_2$	
10,8	sing.	1	CO_2H	

Elementaranalyse: $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130,2)

gefunden	55,39 % C	7,69 % H
berechnet	55,37 % C	7,75 % H

18.4. cis-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin. cis-19

Ausgehend von 6,5 g (50 mmol) cis-37 erhielt man durch Curtius-Abbau entsprechend der für das *tr*-Isomere gegebenen Vorschrift (siehe 17.4.) 2,3 g des rohen, mit 37 Gewichts-Prozenten Äther verunreinigten cis-Amins 19.

Ausbeute: $2,3 \times 0,63 = 1,45 \text{ g} = 29 \% \text{ d.Th.}$

Reines cis-Amin 19 erhielt man durch präparative Gaschromatographie; 1,5 m Carbowax + KOH, 120°C , 110 ml He/min.

$t_R(\text{cis-19}) = 11,5 \text{ min}$

AGC: 79 m Carbowax + KOH, Glaskapillarsäule, 70°C

$t_R(\text{cis-19}) = 35 \text{ min}$

isomere Reinheit: 99,2 %

IR (CCl_4)	3385(w,br)	3320(w,sh)	3075(w)	3020(m,sh)
	3000(m,sh)	2975(m)	2920(m)	2890(m)
	2870(m)	2840(m)	1448(m)	1407(m)
	1387(m)	1333(m)	1198(m)	1167(m)
	1150(m)	1130(w,sh)	1108(s)	1098(s)
	1025(m,br)	957(m)		

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
-0,05 - 0,24	kompl.	1	} $\beta, \gamma\text{-CH}$	
0,40 - 1,13	kompl.	2		
1,28	sing.	2	NH_2	
2,25 - 2,58	mult.	1	$\alpha\text{-CH}$	
3,27	sing.	3	OCH_3	
3,34 - 3,55	mult.	2	$\delta\text{-CH}_2$	

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}$ (101,2)

gefunden	59,37 % C	10,96 % H
berechnet	59,29 % C	10,92 % H

19. Desaminierung von cis- und tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin 19

19.1. Desaminierung in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung

Je 20 mg (0,138 mmol) der gaschromatographisch abgetrennten Amine cis-19 und tr-19 wurden mit 10 ml 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung in einem 25ml-Dreihalskolben und Tropftrichter, pH-Meter (Glaselektrode) und Blasen-zähler vorgelegt.

Nach Versetzen mit 28 mg (0,40 mmol) festem Natriumnitrit stellte man durch tropfenweise Zugabe von 3,5%iger, wässriger Perchlorsäure auf pH 3,0 ein. Die spontan einsetzende Gasentwicklung war nach 2stündigem Rühren bei pH 3,0 bis 3,5 praktisch abgeschlossen. Man gab nochmals 28 mg festes Natriumnitrit zu und rührte weitere 2 Stunden nach, ohne daß jedoch eine merkliche Gasentwicklung stattfand.

Die Desaminierungslösungen wurden sodann 10mal mit insgesamt etwa 10 ml Äther ausgeschüttelt, die vereinten ätherischen Extrakte nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und dann durch Destillation über eine Vigreux-Kolonne vorsichtig auf etwa 70°C abgedestilliert. Durch gaschromatographische Analyse (Marlophen 814, Glaskapillarsäule, 60°C) der restlichen Lösung ergaben sich die in Tabelle XVII dargestellten Produktverhältnisse.

Tabelle XVII

Eingesetztes Amin	95	93	tr-97	cis-97	tr-96	cis-96	tr-96	cis-96	tr-96
cis-19	1,9	15,9	8,45	0,05	11,3	5,8	31,3	22,5	2,8
tr-19	1,9	19,4	0,16	0,52	13,1	1,7	18,7	1,1	1,7
t _R /min	9,6	10,5	11,7	15,7	23,6	12,5	18,7	11,7	11,7

Zur Identifizierung der Produkte cis- und tr-97 wurde außerdem ein Retentionszeiten-Vergleich auf 80m OV 101, Glaskapillarsäule, 80°C vorgenommen:

$$t_R (\text{tr-97}) = 20 \text{ min}; \quad t_R (\text{cis-97}) = 23 \text{ min}$$

19.2. Desaminierung von cis- und tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylamin 19 in Wasser

Je 20 mg (0,195 mmol) der Amine cis-19 und tr-19 wurden mit 10 ml Wasser in einem 25ml-Kolben vorgelegt und wie unter 19.1. beschrieben desaminiert.

Vor dem Ausschütteln mit Äther sättigte man die Desaminierungslösungen mit Kochsalz; die Ergebnisse der gaschromatographischen Analyse (40m Marlophen 814, Glaskapillarsäule, 60°C) sind der Tabelle IX auf S.43 zu entnehmen.

19.3. Präparative Desaminierung in wässriger Natriumbromid-Lösung

2,0 g (19,9 mmol) des rohen tr-Amins 19 wurden mit 150 ml 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung in einem 250ml-Dreihalskolben mit pH-Meter (Glaselektrode), zwei Tropftricktern und angeschlossenem Azotometer bis zur

sauren Reaktion (pH: 2-3) mit 70-prozentiger, wässriger Perchlorsäure versetzt. Innerhalb der nächsten 90 min. tropfte man eine Lösung aus 4,15 g (60 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser sowie gleichzeitig 3,5-prozentige, wässrige Perchlorsäure zu, so daß der pH-Wert auf 3,0 bis 3,5 konstant blieb.

Nach weiterem 90-minütigen Rühren, als 440 ml Gas entwickelt waren (= 90% d.Th.), schüttelte man 10 mal mit insgesamt etwa 200 ml Äther aus, wusch die Äther-Extrakte mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte sodann durch vorsichtige Destillation über eine 25cm Vigreux-Kolonne bis auf etwa 5 ml ein.

Das Kurzweg-Destillat des Rückstandes wurde gaschromatographisch (40m Marlophen 814, 60°C) analysiert und die Hauptprodukte durch präparative Gaschromatographie abgetrennt.

PGC: 1,5m Marolphen 814, Glassäule, 130°C, 110 ml He/min

$t_R(93) = 5,0 \text{ min}$

$t_R(\text{cis-}94) = 18,1 \text{ min}$

$t_R(\text{tr-}94) = 19,8 \text{ min}$

Die IR- und ^1H -NMR-Spektren der abgetrennten Substanzen stimmten mit denen authentischer Proben überein.

19.4. Kontrolluntersuchungen

19.4.1. Stabilität von cis- und tr-19 bei Abwesenheit von Natriumnitrit

Je 10 mg (0,1 mol) der isomeren Amine cis-19 und tr-19 löste man in 5 ml 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung, stellte unter Verwendung von 3,5%iger, wässriger Perchlorsäure auf pH 3,5 ein und ließ anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden die ätherischen Extrakte auf 40 m Marlophen 814, Glaskapillarsäule, 60 °C untersucht; keines der bei der Desaminierung von cis-19 bzw. tr-19 aufgetretenen Produkte war nachweisbar.

19.4.2. Stabilität der Desaminierungsprodukte

Je 10 mg der auf unabhängigem Wege synthetisierten Bromide 97, 96 und 95 sowie der Alkohole 93 und 94 (siehe 20.1.bis 20.5) wurden mit jeweils 5 ml 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung und 10 mg festem Natriumnitrit versetzt, mit 3,5%iger, wässriger Perchlorsäure auf pH 3,5 eingestellt und anschließend 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgte entsprechend Punkt 19.1., die Resultate der gaschromatographischen Analyse zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle XVIII

Produkte Edukte	<u>95</u>	cis- <u>96</u>	tr- <u>96</u>	<u>93</u>	cis- <u>94</u>	tr- <u>94</u>	cis- <u>97</u>	tr- <u>97</u>	Fest
<u>95</u>	87,0 5,0	1,8 —	11,2 —	— 16,8	— 3,2	— 1,6	— —	— —	— 8,1
cis- <u>96</u>	3,8 —	87,0 4,2	9,1 —	— 9,2	— 30,2	— 53,1	— —	— —	— 1,1
tr- <u>96</u>	3,7 —	0,7 —	95,6 1,8	— 13,1	— —	— 75,4	— —	— —	— 9,1
<u>93</u>	— —	— —	— —	100 93,5	— —	— —	— —	— —	— 1,5
cis- <u>94</u>	— —	— —	— —	— —	100 93,8	— 1,2	— —	— —	— —
tr- <u>94</u>	— —	— —	— —	— —	100 99,0	— —	— —	— —	— 1,0
cis- <u>97</u>	— —	— —	— —	— —	— —	— —	100 100	— —	— —
tr- <u>97</u>	— —	— —	— —	— —	— —	Spur —	99,6 99,6	0,4 0,4	— —

Die in der Tabelle XVIII angegebenen Zahlenwerte sind relative Produkt-Anteile vor der Behandlung mit 7-molarer NaBr-Lösung (obere Zahlenwerte) und nach der Behandlung (untere Werte).

20. Darstellung der Referenzsubstanzen

20.1. cis- und tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropylbromid 97 u)

20.1.1. 1,1-Dibrom-2-(methoxymethyl)-cyclopropan 137

Zu einer Mischung aus 200 g Bromoform, 100 g 50%iger Natronlauge und 0,2 g Benzyltriäthylammoniumchlorid gab man unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 7,2 g (0,1 mol) Allylmethyläther. Nach 30minütigem Rühren ließ man auf Raumtemperatur aufwärmen, nach insgesamt 8 Stunden arbeitete man wie folgt auf:

Man gab das braune, schlammige Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser, trennte die organische Phase ab und schüttelte noch 3mal mit je 100 ml Äther aus. Die vereinten organischen Extrakte trocknete man über Natriumsulfat, engte am Rotavapor ein und destillierte sodann das überschüssige Bromoform ab. Bei Kurzwegdestillation des Rückstandes erhielt man 16,6 g einer farblosen Flüssigkeit.

AGC, 40 m Marlophen 814, Glaskapillarsäule, 100 °C

$$t_R(137) = 14 \text{ min}$$

Reinheit: 93 %, Rest überwiegend Bromoform

Ausbeute: $16,6 \times 0,93 = 15,4 \text{ g} = 63 \% \text{ d. Th.}$

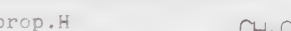
Reines 137 erhielt man durch präparative Gaschromatographie (3 m Carbowax, 160 °C, 112 ml He/min, $t_R(137) = 19 \text{ min.}$

Reinheit: 99,6 %

IR (CCl ₄)	3010(sh,w)	2980(m)	2922(m)	2880(m)
	2860(sh,m)	2835(m)	2815(m)	1450(m)
	1433(m)	1400(m)	1200(m)	1160(w)
	1105(br,s)	680(m)	655(w)	

u) Die Darstellung von 97 durch Hunsdiecker-Abbau der entsprechenden Carbonsäuren lieferte 97 nur in kleinen Mengen (≈5%) bei einer Vielzahl anderer Produkte.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,1 - 2,2	kompl.	3	Cycloprop.H	
3,28	sing.	} 5	CH_2OCH_3	
3,2 - 3,6	mult.			

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}$ (243,9)

gefunden	24,71 % C	3,43 % H
berechnet	24,62 % C	3,31 % H

20.1.2. cis- und tr-97^{v)}

3,3 g (20mmol) 137 löste man in 150 ml trockenem Methanol, fügte 2,6 g (46 mmol) Kaliumhydroxid und 0,2 g Platinoxid (PtO_2) hinzu und rührte diese Mischung 14 Stunden bei 40 bis 50 °C unter Wasserstoff(Luftballon).

Anschließend filtrierte man ab, goß das Reaktionsgemisch in 300 ml Wasser und schüttelte mehrmals mit n-Pentan aus. Die gaschromatographische Analyse zeigte, daß sämtliches Ausgangsmaterial unter praktisch ausschließlicher Bildung von cis- und tr-97 umgesetzt war.

AGC, 40 m Marlophen 814, Glaskapillarsäule, 90 °C

$t_R(\text{tr-97}) = 7,0 \text{ min}$; 52 % der Produkte

$t_R(\text{cis-97}) = 8,5 \text{ min}$; 41 % der Produkte

Isoliert wurden die Bromide cis-97 und tr-97 durch präparative Gaschromatographie (4,5 m 20% Carbowax, Glassäule, 160 °C, 110 ml He/min)

$t_R(\text{tr-97}) = 18 \text{ min}$

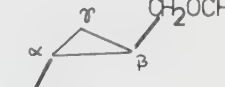
$t_R(\text{cis-97}) = 23 \text{ min}$

v) Die Reaktion wurde durchgeführt in Analogie zu einer Vorschrift von Hoffmann u.a.; siehe Lit. 71).

tr-97

IR (CCl ₄)	3020(sh,w)	3000(sh,w)	2980(m)	2920(m)
	2890(sh,m)	2860(br,m)	2820(m)	2810(sh,m)
	2775(sh,w)	1450(br,m)	1402(m)	1255(m)
	1230(m)	1198(m)	1165(w)	1105(s)
	1070(m)	1038(m)	980(m)	955(m)
	923(w)	895(m)	878(w)	845(w)

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur	
0,70 - 1,10	kompl.	2	β, γ-H		
1,07 - 1,80	kompl.	1			
2,40 - 2,86	mult.	1	α-H		
3,00 - 3,58	mult.	5	CH ₂ OCH ₃		
3,27	sing.				

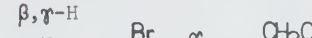
Elementaranalyse: C₅H₉BrO (165,0)

gefunden	36,42 % C	5,58 % H
berechnet	36,39 % C	5,50 % H

cis-97

IR (CCl ₄)	3070(w)	3000(sh,w)	2980(m)	2920(m)
	2890(sh,m)	2876(m)	2860(sh,m)	2840(m)
	2813(m)	1470(w)	1460(m)	1450(m)
	1440(w)	1406(m)	1263(m)	1250(sh,m)
	1208(w)	1193(m)	1160(sh,w)	1049(m)
	1109(s)	1036(m)	982(m)	929(m)

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur	
0,50 - 1,50	kompl.	3	$\beta, \gamma\text{-H}$		
2,83 - 3,22	mult.	1	$\alpha\text{-H}$		
3,25 - 3,57	mult.	5	CH_2OCH_3		
3,33	sing.				

Elementaranalyse: C_5H_9BrO (165,0)

gefunden	36,49 % C	5,53 % H
berechnet	36,39 % C	5,50 % H

20.1.3. Umsetzung von cis- und tr-97 mit n-Butyllithium und Kohlendioxid^{w)}

165 mg (1,0 mmol) des tr-Bromids 97 gab man über ein Septum in einen mit trockenem Argon gespülten und mit 25 ml trockenem Äther beschickten 25ml-Dreihalskolben, fügte nach Abkühlung der Lösung auf $-50^{\circ}C$ 2 ml einer 1,6-molaren, ätherischen n-Butyllithium-Lösung ($\approx 3,2$ mmol n-BuLi) hinzu, und rührte diese Mischung 15 min bei $-50^{\circ}C$, wobei man einen langsamen Strom getrockneten Argons über die Lösung leitete.

Die intensiv gelb gefärbte Reaktionslösung überführte man dann mittels einer Glasspritze in einen Sauerstoff- und Feuchtigkeits-freien 250ml-Dreihalskolben, in dem man vorher einen großen Überschuß von festem Kohlendioxid ein-kondensiert und mit etwa 100 ml absolut trockenem Tetrahydrofuran zu einer Suspension verrührt hatte.

Bei untergestelltem Kältebad (-100 bis $-120^{\circ}C$) rührte man kurz um und ließ dann über Nacht stehen. Zur Aufarbeitung versetzte man die auf Raumtemperatur aufgetaute Reaktionslösung vorsichtig mit 100 ml Wasser, trennte die wässrige Phase ab und schüttelte die organische noch 3 mal mit etwa 50 ml 10-prozentiger Natronlauge aus.

Die vereinten wässrigen Extrakte säuerte man sodann unter Eiskühlung mit konzentrierter, wässriger Salzsäure an, sättigte mit Kochsalz und schüttelte 5 mal mit je 20 ml Äther aus. Nach Trocknung der ätherischen Extrakte über Magnesiumsulfat wurde am Rotavapor bis auf etwa 1 ml eingeengt.

Einen Teil der eingeengten Lösung versetzte man hierauf bis zur Gelbfärbung mit ätherischer Diazomethan-Lösung und

w) Walborsky und Young⁷²⁾ führten diese Umsetzung mit einer Reihe anderer β -substituierter Cyclopropylbromide durch und gelangten dabei unter Konfigurationserhalt zu den entsprechenden Carbonsäuren.

und analysierte die erhaltene Lösung nach Kurzwegdestillation durch analytische Gaschromatographie (109m Carbowax, Glaskapillarsäule, 80°C), indem man mit authentischen Proben von cis- bzw. tr-2-(Methoxymethyl)-cyclopropan-carbonsäuremethylester 138 (hergestellt aus den stereochemisch eindeutig definierten Carbonsäuren cis- bzw. tr-37 ebenfalls durch Behandlung mit ätherischer Diazomethan-Lösung) verglich.

Bei der Umsetzung von tr-97 mit n-BuLi (-50°C) und CO₂ in der angegebenen Weise resultierte ausschließlich tr-138, bei der analogen Umsetzung von cis-97 ausschließlich cis-138.

Wird dagegen die Reaktion von cis- bzw. tr-97 mit n-BuLi bei höherer Temperatur (z.Bsp.: 0°C oder RT) durchgeführt, so ist nur noch die Bildung von 138 bei Umsetzung von cis-97 stereospezifisch; bei tr-97 werden cis- und tr-138 erhalten.

20.2. cis-4-Methoxy-2-buten-1-ol (cis-94)

Zu 2,3 g (0,1 mol) gestückeltem Natrium in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfte man unter kräftigem Rühren innerhalb von 50 min 17,6 g (0,2 mol) käufliches cis-2-Buten-1,4-diol hinzu. Während des Zutropfens und des nachfolgenden 20-stündigen Rührens wurde unter Rückfluß erhitzt; die Apparatur war dabei durch ein Trockenrohr gegen Feuchtigkeit geschützt.

Als alles Natrium aufgelöst war, tropfte man bei Rückflußtemperatur 15,6 g (0,11 mol) Methyljodid in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran zu, rührte noch 2 Stunden bei der gleichen Temperatur nach und gab sodann 100 ml Äther und 50 ml Wasser zu.

Die wässrige Phase wurde abgetrennt, 3 mal mit wenig Äther ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen nach Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung mit Magnesiumsulfat und Aktivkohle behandelt. Aus der am Rotavapor eingeeengten und kurzwegdestillierten Lösung (das überschüssige Diol destillierte nicht über) trennte man durch präparative Gaschromatographie den Hydroxyäther cis-94 ab.

PGC: 1,5m Marlophen, Glassäule, 130°C, 120 ml He/min

$t_R(\text{cis-94}) = 20 \text{ min}$

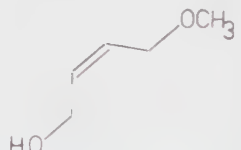
AGC: 40m Marlophen 814, Glaskapillarsäule, 75°C

$t_R(\text{cis-94}) = 16 \text{ min}$

Reinheit: >99 %

IR (CCl ₄)	3670(w)	3610(m)	3440(br,m)	3000(m)
	2980(m)	2920(m)	2880(m)	2818(m)
	1450(m)	1410(m)	1190(m)	1112(s)
	1085(sk,m)	1024(s)	950(m)	

¹H-NMR (CDCl₃)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
2,95	sing.	1	OH	
3,33	sing.	3	OCH ₃	
2,87 - 4,22	mult.	4	allyl.-H	
5,32 - 5,97	mult.	2	olefin.-H	

20.3. tr-4-Methoxy-2-buten-1-ol

Mit 2,3 g (33,8 mmol) des tr-2-Buten-1,4-diols, hergestellt nach einer Vorschrift von Smith u.a.⁷⁸⁾, führte man eine zum cis-Isomeren analoge Umsetzung durch. Die Abtrennung erfolgte ebenfalls gaschromatographisch.

PGC: 1,5m Marlophen 814, Glassäule, 130°C, 120 ml He/min

$t_R(\text{tr-94}) = 24 \text{ min}$

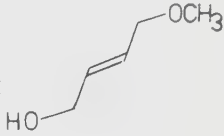
AGC: 40m Marlophen 814, Glaskapillarsäule, 75°C

$t_R(\text{tr-24}) = 22 \text{ min}$

Reinheit: >99 %

IR (CCl ₄)	3670(sh,w)	3610(m)	3400(br,m)	3010(sh,m)
	2980(m)	2920(m)	2890(sh,m)	2860(m)
	2820(m)	2725(w)	1465(sh,m)	1450(m)
	1380(m)	1365(sh,m)	1300(w)	1135(m)
	1185(sh,m)	1125(s)	1100(br,s)	1065(sh,m)
	1000(sh,m)	970(s)	950(sh,m)	

¹H-NMR (CDCl₃)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
3,13	sing.	3	OCH ₃	
2,23	sing.	1	OH	
3,72 - 4,13	kompl.	4	allyl.-H	
5,30 - 6,02	mult.	2	olefir.-H	

20.4. 4-Methoxy-1-buten-3-ol (93)⁷⁴⁾

Eine Lösung von 5,1 g (50 mmol) 4-Epoxy-1-buten-~~3~~-ol stellt nach einem Verfahren von Kadesch⁷³⁾ durch Epoxidierung von Butadien-1 in 5 ml Äther tropfte man bei Raumtemperatur innerhalb von 5 min zu einem Gemisch aus 0,32 g (6 mmol) Natriummethanolat und 8,2 g trockenem Methanol. Nach anschließendem 4-stündigen Rühren bei Rückflußtemperatur ließ man über Nacht bei Raumtemperatur stehen und arbeitete sodann wie folgt auf:

Man versetzte mit 50 ml Wasser, sättigte mit Kochsalz und schüttelte dann 4 mal mit insgesamt 50 ml Äther aus. Nach Trocknung der vereinten Äther-Extrakte über Magnesiumsulfat engte man am Rotavapor ein und trennte aus der eingeengten und kurzwegdestillierten Lösung die beiden Produkte durch präparative Gaschromatographie ab. Anhand der ¹H-NMR-Spektren konnten sie als 4-Methoxy-1-buten-3-ol 93 und 3-Methoxy-1-buten-4-ol 140 identifiziert werden.

PGC: 6m DEGS, Stahlsäule, 78°C, 125 ml He/min

t_R(140) = 19,5 min; t_R(93) = 22 min

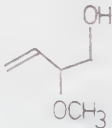
AGC: 40m Marlophen 814, Glaskapillarschule, 60°C

$t_R(140) = 10 \text{ min}; \quad t_R(93) = 11 \text{ min}$

140

IR (CCl ₄)	3678(w)	3590(m)	3470(br,m)	3080(m)
	3010(sh,m)	2985(m)	2930(m)	2872(m)
	2815(m)	1645(w)	1457(m)	1450(m)
	1424(m)	1395(m)	1360(m)	1327(m)
	1230(m)	1178(m)	1132(m)	1110(br,s)
	1070(br,s)	1045(s)	1020(sh,m)	980(m)
	932(s)	877(w)	650(w)	

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
2,00	sing.	1	OH	
3,28	sing.	3	OCH ₃	
≈ 3,25 - 3,80	mult.	3	aliph.-H	
5,00 - 6,10	mult.	3	olefin.-H	

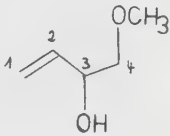
¹H-NMR (d₆-DMSO)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
3,21	sing.	3	OCH ₃	s.o.
≈ 3,2 - 3,76	mult.	3	aliph.-H	
4,53	tripl. (J≈4,8Hz)	1	OH	
4,97 - 6,00	mult.	3	olefin.-H	

93

IR (CCl ₄)	3670(w)	3580(m)	3470(br,m)	3082(m)
	3020(sh,m)	2990(m)	2925(m)	2890(s)
	2850(sh,m)	2825(m)	1648(m)	1470(m)
	1452(m)	1424(m)	1390(m)	1370(m)
	1350(w)	1317(m)	1285(w)	1228(br,m)
	1178(m)	1177(br,s)	1120(br,s)	990(m)
	980(sh,m)	965(m)	930(s)	603(m)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
2,58	sing.	1	OH	
2,97 - 3,50	mult.	5	H_4	
3,35	sing.		OCH_3	
3,88 - 4,37	kompl.	1	H_3	
4,90 - 5,43	mult.	2	H_1	
5,47 - 6,05	mult.	1	H_2	

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
3,27	sing.	5	CH_2OCH_3	s.o.
3,13 - 3,35	mult.			
3,94 - 4,30	kompl.	1	H_3	
4,92	dubl. ($J \approx 5,3\text{Hz}$)	1	OH	
4,96 - 5,42	mult.	2	H_1	
5,54 - 6,15	mult.	1	H_2	

20.5. cis- und tr-1-Brom-4-methoxy-2-buten(cis- und tr-96)
und 3-Brom-4-methoxy-1-buten(95)

Zu je 1,14 g (4,2 mmol) Phosportribromid gab man unter Rühren und Eiskühlung:

a) 1,02 g (10 mmol) cis-94

b) 1,02 g (10 mmol) 93

Nach der innerhalb von 5 min erfolgten Zugabe ließ man die beiden Reaktionsmischungen unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht auf Raumtemperatur aufwärmen.

Man gab sodann je 20 ml Äther hinzu, wusch die ätherischen Lösungen mit Wasser, bis die wässrige Phase neutral reagierte. Anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotavapor eingeeengt und kurzwegdestilliert. Mittels analytischer Gaschromatographie ermittelte man die Produktzusammensetzung; die Identifizierung der Produkte 95 und 96 erfolgte nach deren

Abtrennung durch präparative Gaschromatographie anhand der IR und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, sowie durch Auswertung der analytischen Gaschromatogramme.

AGC, 40 m Marlophen 814, Glassäule, 100 °C, 110 ml He/min

Reaktion	Produkte, relative Ausbeuten in %			
	cis-96	tr-96	95	Rest
cis-94 + PBr_3	50,5	4,5	2,7	42,3
93 + PBr_3	0,6	16,7	29,6	53,1
t_R/min	13,4	15,7	7,6	

PGC, 1,5 m Marlophen 814, Glassäule, 100 °C, 110 ml He/min

$t_R(\text{cis-96}) = 24 \text{ min}$

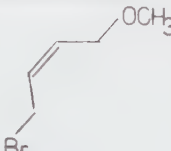
$t_R(\text{tr-96}) = 28 \text{ min}$

$t_R(95) = 11 \text{ min}$

cis-96:

IR (CCl_4)	3030(m)	2984(m)	2920(m)	2880(m)
	2820(m)	2735(w)	1450(br,m)	1405(m)
	1350(m)	1284(w)	1205(s)	1195(sh,m)
	1055(m)	1110(s,br)	1070(sh,m)	960(m)
	912(m)			

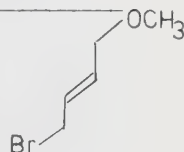
$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
3,30	sing.	3	OCH_3	
3,82 - 4,12	mult.	4	allyl.-H	
5,37 - 6,13	mult.	2	olefin.-H	

tr-96:

IR (CCl_4)	3080-3000(sh,br)	2983(m)	2960(m)	2920(m)
	2880(m)	2840(m,sh)	2820(m)	2805(sh,m)
	2730(m)	1468(m)	1450(m)	1438(m)
	1380(m)	1365(m)	1290(m)	1204(s)
	1195(sh,s)	1154(m)	1115(s,br)	1075(m)
	1060(m)	1045(m)	963(s)	918(m)

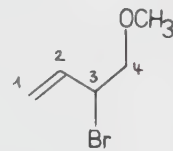
$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
3,30	sing.	3	OCH_3	
3,80 - 4,00	kompl.	4	allyl-H	
5,70 - 6,05	kompl.	2	olefin.-H	

95:

IR (CCl_4)	3082(w)	3010(sh,m)	2985(m)	2920(m)
	2890(m)	2822(m)	2810(sh,m)	1465(m)
	1450(m)	1420(m)	1380(m)	1202(m)
	1180(m)	1115(s,br)	1078(m)	980(m)
	957(m)	925(s)	682(m)	

 $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
3,38	sing.	5	CH_2OCH_3	
3,25 - 3,67	mult.			
4,27 - 4,68	mult.	1	H_3	
5,00 - 5,48	kompl.	2	H_1	
5,66 - 6,31	mult.	1	H_2	

21. Synthese von tr-2,2,3-d₃-Cyclopropylamin 2021.1. tr-2,2,3-d₃-Cyclopropan-carbonsäure⁴⁴⁾ 44

tr-42 wurde hergestellt nach einer Vorschrift von Lambert und Kobayashi⁴⁴⁾, indem man die Grignard-Verbindung des trans- β -Bromstyrols^{x)} mit Deuteriumoxid zum tr- β -Deuterostyrol umsetzte, an dieses nach dem Phasentransfer-Verfahren Dichlorcarben addierte und anschließend mit Natrium in $\text{CH}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ zum tr-2,2,3-d₃-Phenylcyclopropan reduzierte.

x) Reines trans-konfiguriertes Material erhielt man aus dem käuflichen cis, tr-Gemisch durch Behandlung mit Natrium-isopropylat in Isopropanol (selektive HBr-Abspaltung aus dem cis-Isomeren unter Bildung von Phenylacetylen); vgl. dazu Lit. 76).

Durch Ozonolyse in Eisessig/Wasser bei anschließender oxidativer Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid erhielt man daraus die Carbonsäure 44.

Mittlere Ausbeute bei mehreren Ansätzen: 42 % d.Th.

(Lit. ¹¹: 16,5 % d.Th.)

Die spektroskopischen Daten (¹H-NMR) stimmten mit den Literaturwerten ⁴⁴ überein.

Die isomere Reinheit von 44 wurde ermittelt aus dem Breitband-Deuterium-entkoppelten ¹H-NMR-Spektrum (90 MHz) von 44.

¹H-NMR (CCl₄) (siehe Spektrenanhang)
(90 MHz, D-entkoppelt)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,91	dubl. (J= 7,9Hz)	0,099	tr-H	
1,02	dubl. (J= 4,4Hz)	0,981	cis-H	
1,56	dubl. (J= 7,9Hz)	1	α-H	
	dubl. (J= 4,4Hz)			
11,9	sing.	1	CO ₂ H	

21,2.tr-2,2,3-d₃-Cyclopropylamin 20

Zu einer Lösung von 15,1 g (172 mmol) tr-2,2,3-d₃-Cyclopropan-carbonsäure 44 (98,5 % rein) in 30 ml Wasser und 75 ml Aceton tropfte man bei -10 °C innerhalb von 20 min 20,4 g (200 mmol) Triäthylamin in 80 ml Aceton zu.

Nach 10minütigem Nachrühren wurden bei 0 °C 25,0 g (220 mmol) Chlorameisensäureäthylester in 80 ml Aceton zugetropft (Dauer: 45 min, nachgerührt: 30min) und anschließend innerhalb von 30 min eine Lösung von 17,2 g (260 mmol) Natriumazid in 60 ml Wasser. Nach 75minütigem Nachrühren bei 0 °C goß man die Reaktionsmischung in 500 ml Eiswasser und schüttelte 5mal mit insgesamt etwa 500 ml Toluol aus. Die Toluolextrakte wurden mit Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und innerhalb von 1 Stunde in einen auf 120 °C erhitzten, mit trockenem Stickstoff gespülten 1l-Dreihalskolben getropft.

Die heftig siedende Lösung beließ man nach Ende des Zutropfens noch für 2 Stunden bei 120 °C, bis die Gasentwicklung beendet war und das IR-Spektrum der Reaktionsmischung keine Säure-azidbande (2125 cm⁻¹) mehr aufwies.

Man ließ auf 0 °C abkühlen und gab innerhalb von 15 min unter heftigem Rühren 100 ml 30%ige, wässrige Salzsäure zu. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur trennte man die salzsaure Phase ab, versetzte erneut mit 100 ml 30%iger, wässriger Salzsäure^{y)} und ließ dann über Nacht weiterrühren.

Aus den vereinten salzsauren Phasen wurden nach Einengung am Rotavapor 15,3 g eines braunen, zähflüssigen Öls erhalten. Hieraus wurde durch Zugabe von 100 ml 25%iger, wässriger Natronlauge das Amin 20 in Freiheit gesetzt. Nach 6maligem Ausschütteln mit etwa 100 ml Toluol und Trocknung über Kaliumcarbonat fraktionierte man über eine 40cm-Vigreux-Kolonne; man fing 3 Fraktionen auf, von denen jedoch nur die ersten beiden nennenswerte Mengen an Amin 20 enthielten.

1.Fraktion	Kp ₇₆₀ : 54 - 56 °C	5,6 g	92 % Amin
2. "	" : 57 - 105 °C	2,0 g	18 % "
3. "	" : 106 - 109 °C	5 g	0,2 % "

AGC, 106 m Carbowax + KOH, Glaskapillarsäule, 60 °C

$$t_R(d_3-20) = 13,3 \text{ min}$$

Ausbeute: 5,5 g = 53 % d.Th.

Reines tr-2,2,3-d₃-Cyclopropylamin 20 erhielt man durch Abtrennung mittels präparativer Gaschromatographie (6 m 20 % Carbowax + KOH, Stahlsäule, 60 °C, 110 ml He/min)

$$t_R(d_3-20) = 3,0 \text{ min}$$

IR (CCl ₄)	3374(m,br)	3300(br,w)	3030(m)	2950(s)
	2310(w)	2250(m)	2190(sh,m)	1610(m,br)
	1383(s)	1290(w)	1204(m)	1112(m)
	1080(m)	1045(w)	992(w)	910(m)
	860(m)	697(m)		

y) lt. IR-Spektrum der Toluol-Phase war noch nicht alles Isocyanat ($\nu=2260 \text{ cm}^{-1}$) hydrolysiert.

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$; 90 MHz. (siehe Spektrenanhang)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,20	kompl.	1,04	$\beta\text{-H}$	
1,57	sing.	2	NH_2	
2,22	kompl.	1	$\alpha\text{-H}$	

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$; (siehe Spektrenanhang)
(D-entkoppelt, 90 MHz)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,20	dubl. ($J=3,5\text{Hz}$)	1,10	cis-H	S.O.
0,22 *	dubl. ($J\approx 6,5\text{Hz}$)		tr-H	
1,57	sing.	2,0	NH_2	
2,22	2 dubletts $J=3,5\text{Hz}$ $J\approx 6,5\text{Hz}$	1,0	$\alpha\text{-H}$	

*) Der genaue Abstand zum Signal bei $\delta=0,20$ ppm betrug im 90 MHz-Spektrum 1,4 Hz.

Zur Bestimmung der isomeren Reinheit des Amins 3-20 wurden neben dem D-entkoppelten 90-MHz-Spektrum die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (60 MHz) der mit Europium-Shift-Reagenz $\text{Eu}(\text{FOD})_3$ versetzten CCl_4 -Lösung von 3-20 herangezogen:

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4+\text{Eu}(\text{FOD})_3)$; (siehe Spektrenanhang)
(TMS extern.)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
1,5	dubl. ($J\approx 6-7\text{Hz}$)	0,139	tr-H	S.O.
2,4	sing. (br)	0,927	cis-H	
5,1	dubl. ($J\approx 3-4\text{Hz}$)	1,00	$\alpha\text{-H}$	
16,0	sing. (br)	2,00	NH_2	

22. Desaminierung von tr-2,2,3-d₃-Cyclopropylamin 20

22.1. Desaminierung in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung

2,85 g (0,05 mol) des destillativ abgetrennten Amins d₃-20 löste man in 200 ml 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung, gab bis zur sauren Reaktion (pH: 1,0) 5 ml 70-prozentiger, wässriger Perchlorsäure hinzu^{z)} und ließ dann unter Rühren und Kühlen auf dem Wasserbad (20°C) eine Lösung von 6,9 g (0,1 mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser und parallel dazu 75-prozentige, wässrige Perchlorsäure zutropfen, so daß der pH-Wert 3,0 bis 3,5 betrug.

Das entstandene Gas fing man nach Durchleiten durch eine mit Trockeneis/Aceton gekühlte und mit n-Pentan beschickte Vorlage in einem Azotometer auf.

Nach 60 min war sämtliches Natriumnitrit zugegeben, nach weiteren 60 min war auch die Gasentwicklung bei einem Wert von 1230 ml (=105% d.Th.) abgeschlossen. Die insgesamt zugegebene Menge an 70-prozentiger Perchlorsäure betrug 9 ml.

Unter Zuhilfenahme von wenig Pentan überführte man die Reaktionslösung in einen Scheidetrichter, trennte die organische Phase ab und schüttelte noch 5 mal mit je 2 bis 3 ml Pentan aus. Die vereinten Pentan-Extrakte wurden mit- samt dem Vorlagen-Inhalt bis zur Farblosigkeit der Waschlösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und anschließend gaschromatographisch untersucht.

Zur Abtrennung polarer Desaminierungsprodukte extrahierte man die Reaktionslösung zusätzlich mit Äther im Perforator (Dauer: 18 std.).

Der Äther-Extrakt wurde ebenfalls mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und nach Trocknung über Magnesiumsulfat und vorsichtiger, destillativer Einengung gaschromatographisch untersucht.

z) Die noch im Ausgangsmaterial vorhandenen Mengen an Toluol (etwa 8%) beseitigte man vorher durch 3 maliges Ausschüteln der angesäuerten Lösung mit je etwa 10 ml Pentan.

AGC: 157m Marlophen 814, Glaskapillarsäule, 60°C

Die GC-Daten dieses Ansatzes sowie eines zweiten analogen Ansatzes sind in Tabelle XIX auf S.136 zusammengefaßt.

Durch präparative Gaschromatographie wurden aus dem kurzwegdestillierten Pentan-Extrakt die Bromide 123 ^{aa)} und 124 und aus dem Äther-Extrakt der Allylkohol 125 isoliert.

PGC: 6m 20% Carbowax, 63°C, 115 ml He/min

$t_R(d_3-123) = 22,5 \text{ min}$

$t_R(d_3-124) = 24,0 \text{ min}$

PGC: 6m 20% Carbowax, 110°C, 110 ml He/min

$t_R(d_3-125) = 14,4 \text{ min}$

Die abgetrennten Substanzen wurden anhand ihrer ¹H-NMR-Spektren durch Vergleich mit den Spektren der undeutrieren Verbindungen identifiziert; die Deuteriumverteilung wurde bei 124 und 125 aus den 60 MHz-Spektren, bei 123 aus dem D-entkoppelten ¹H-NMR-Spektrum (90 und 100 MHz) ermittelt.

d₃-124 (siehe Spektrenanhang)

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
3,90	dubl.von tripl. (J _{HH} ≈ 7,4 Hz) (J _{HD} ≈ 1,6 Hz)	0,51	α-H	
5,13	dubl.(J = 10Hz)	0,26	tr-γ-H	
5,34	dubl.(J = 17Hz)	0,23	cis-γ-H	
5,84-6,26	kompl.	1,0	β-H	

aa) Das abgetrennte d₃-Cyclopropylbromid war zu etwa 20 % durch das isomere Allylbromid d₃-124 verunreinigt.

IR (CCl ₄)	3040(w,sh)	3028(w)	3012(w)	2970(w)
	2340(w)	2240(w)	2205(w)	2106(w)
	2140(w,sh)	1600(w)	1348(w)	1300(m)
	1290(m)	1267(m)	1163(m)	1110(m)
	972(s)	937(s)	894(m)	860(m)
	830(w)	805(m)	796(m,sh)	780(w)
	737(m)	719(m)		

d₃-125: (siehe Spektrenanhang)

¹H-NMR (CCl₄)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
4,00	mult. *	0,52	α-H	
4,68	sing. *	1,0	OH	
5,07	dubl. (J=10,0Hz)	0,10	tr -γ-H	
5,24	dubl. (J=16,8Hz)	0,45	cis-γ-H	
5,72 - 6,15	kompl.	1,0	β-H	

IR (CCl ₄)	3600-3000(br,s)	3020(w)	3000(m)	2940-2780(br,m)
	2580-2360(m,br)	2260(w)	2200(m,sh)	2170(br,m)
	2095(w)	2080(m)	2065(w,sh)	1618(w)
	1500-1330(br,m)	1284(m)	1186(m)	1120(m)
	1081(m)	1031(m)	1020(m)	980(m)
	953(m)	927(w)	904(w)	7506m)

d₃-123:

¹H-NMR (CCl₄), 60 MHz

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,7 -1,1	dubl.verbreitert	1,08	β-H	
2,7 -2,9	"	1,0	α-H	

*) Bei Zugabe von d₆-DMSO wurde das bisher symmetrische Signal bei δ = 4,0 ppm weiter aufgespalten, während das OH-Signal unter Verschiebung zu höherem Feld in 2 Signale der relativen Intensitäten 1 und 3 aufspaltete.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4), 100 MHz

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,7 - 1,1	dubl.verbreitert	1,1	$\beta\text{-H}$	s.S.133
2,7 - 2,9	" "	1,0	$\alpha\text{-H}$	

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4), 100 MHz, D-entkoppelt (siehe Spektrenanhang)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur	
0,83	dubl. (J=3,8 Hz)	0,285	dis- $\beta\text{-H}$	s.S.133	
0,94	dubl. (J=7,1 Hz)	0,835	tr- $\beta\text{-H}$		
2,77	dubl. (J=3,8 Hz)	1,0 ($\approx 0,2:0,8$)	$\alpha\text{-H}$		
2,77	dubl. (J=7,1 Hz)				

Weitere D-entkoppelte Spektren wurden bei 90 MHz aufgenommen; aus diesen sind die in Tabelle XII (S. 61) zusammengestellten Werte errechnet.

22.2. Desaminierung von $\text{d}_3\text{-20}$ in Wasser

Zu einer Lösung von 1,43 g (25 mmol) $\text{d}_3\text{-20}$ in 100 ml Wasser gab man bis zur sauren Reaktion (pH: 1,0) 1 ml 70%iger, wässriger Perchlorsäure und ließ sodann eine Lösung aus 3,45 g (50 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser innerhalb von 3 Stunden zutropfen, wobei der pH-Wert der Lösung durch gelegentliche Zugabe weiterer 70%iger Perchlorsäure auf 3,0 bis 3,5 konstant gehalten wurde.

Das entstehende Gas fing man nach Durchleiten durch eine mit Trockeneis/Aceton gekühlte ätherische Lösung in einem Azotometer auf.

Als nach insgesamt 4 Stunden bei einem Stand von 560 ml (= 100 % d.Th.) kein weiteres Gas mehr entwickelt wurde, arbeitete man wie folgt auf:

Man sättigte die Reaktionslösung mit Kochsalz und extrahierte mit Äther im Perforator 18 Stunden lang. Die ätherischen Extrakte sowie der Inhalt der Äthervorlage wurden über

Magnesiumsulfat getrocknet, durch Destillation über eine 15cm-Vigreux-Kolonne langsam eingengt und sodann gaschromatographisch analysiert (siehe Tabelle XIX, S.136)

Die Abtrennung des als Hauptprodukt entstandenen d_3 -Allylalkohols 125 erfolgte wie unter Punkt 20.1. beschrieben durch präparative Gaschromatographie. Die Identifizierung erfolgte anhand der IR- und 1H -NMR-Spektren.

IR (CCl_4): identisch mit d_3 -125 aus Desaminierung in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung.

1H -NMR (CCl_4): entspricht ebenfalls qualitativ dem Spektrum des d_3 -125, das man bei Desaminierung in 7-molarer NaBr erhielt. Unterschiede ergaben sich nur bei der Deuteriumverteilung; diese ist Tabelle XII (S.61) zu entnehmen.

22.3. Desaminierung von undeutertem Cyclopropylamin 20 in 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung und in Wasser.

116 mg (2,04 mmol) Cyclopropylamin 20 in 10 ml 7-molarer Natriumbromid-Lösung, die man mit 2 ml Äther überschichtet hatte, wurden unter Zuhilfenahme von 280 mg (4,08 mmol) festem Natriumnitrit, 290 mg 70-prozentiger, wässriger Perchlorsäure wie unter 22.1. beschrieben desaminiert. Aufgearbeitet wurde nach 2 Stunden, als 45 ml Gas (=98% d.Th.) entwickelt waren.

Nach 15-maligem Ausschütteln der Reaktionslösung mit insgesamt 30 ml Äther wurden die vereinten ätherischen Extrakte mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und nach langsamer Einengung durch Destillation über eine 15cm-Vigreux-Kolonne gaschromatographisch (157m Maropen 814, Glaskapillarsäule, 60°C) untersucht (siehe Tabelle XIX auf S. 136).

Die Desaminierung von d_0 -20 in Wasser wurde ausgehend von 116 mg (2,04 mmol) 20 in 10 ml Wasser in gleicher Weise durchgeführt. Vor der Aufarbeitung sättigte man die Reaktionslösung mit Kochsalz; zum Resultat der gaschromatographischen Analyse siehe Tabelle XIX auf S. 136.

Tabelle XIX, Resultate der Desaminierung von d_3 -20 und d_0 -20 in NaBr/H₂O und in H₂O

Umsetzung	Extraktionsmittel	Produkte, relative Ausbeuten in %				
		leichtfl.	<u>123</u>	<u>124</u>	<u>125</u> *	Rest
d_3 - <u>20</u> in 7-m-NaBr/H ₂ O	Pentan	3,2	4,5	91,9	7	1,1
	Äther				100	
d_3 - <u>20</u> in 7-m-NaBr/H ₂ O	Pentan	2,2	4,3	11,3	6,2	1,4
	Äther				100	
d_3 - <u>20</u> in H ₂ O	Äther	5,8			100	1,1
d_0 - <u>20</u> in 7-m-NaBr/H ₂ O	Äther	2,7	3,1	82,0	11,6	0,6
	Äther	5,2			92,9	1,9
t_R /min (157m Marlophen, 60°C)		18,0 u. 19,5	24,4	25,0	43,43 bei d_0 - <u>125</u>	

*) Im Falle von d_3 -125 wies das Gaschromatogramm 2 fast vollständig getrennte Peaks im ungefähren Verhältnis 1,2 : 1,0 auf.

22.4. Kontrolluntersuchungen zur Desaminierung

22.4.1. Stabilität von 20 bei Abwesenheit von Nitrit

Eine Lösung aus 120 mg (2,1 mmol) d_0 -20 und 300 mg 70-prozentiger, wässriger Perchlorsäure in 10 ml 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung, die man unter Verwendung von wenig verdünnter, wässriger Natronlauge auf pH 3,0 eingestellt hatte, rührte man 120 min bei Raumtemperatur.

Nach Aufarbeitung wie unter Punkt 20.1. wurde der ätherische Extrakt gaschromatographisch analysiert: Es waren keine der bei der Desaminierung von 20 gebildeten Produkte feststellbar.

22.4.2. Stabilität von 123 unter Desaminierungsbedingungen

Die Stabilität von 123 unter den Bedingungen der Desaminierung wurde in ähnlicher Weise gesichert, indem man 100 mg d_0 -123 mit 10 ml 7-molarer, wässriger Natriumbromid-Lösung und 280 mg Natriumnitrit bei pH 3,0 4 Stunden lang verrührte.

Bei Analyse der ätherischen Extrakte war die Zusammensetzung der Lösung unverändert gegenüber der Ausgangssituation.

23. cis- und tr-2,2,3-d₃-Cyclopropylbromid 123 ⁴⁴⁾

d₃-123 wurde durch Hunsdiecker-Abbau von d₃-Cyclopropan-carbonsäure ⁴⁴ nach der Vorschrift von Lambert und Kobayashi ⁴⁴⁾ erhalten.

Roh-Ausbeute: 50,5% d.Th.

Lit. ⁴⁴⁾: 29% d.Th.

Durch präparative Gaschromatographie (6m 20% Carbowax + KOH, 60°C, 110 ml He/min, t_R=11,6 min) wurde das Produkt weiter gereinigt und anhand der IR- und ¹H-NMR-Spektren identifiziert.

Das Isomerenverhältnis cis-d₃-123 : tr-d₃-123 wurde aus dem Breitband-Deuterium-entkoppelten ¹H-NMR-Spektrum (90- und 100-MHz) ^{bb)}, der D-Einbau anhand des Massenspektrums ermittelt.

IR (CCl ₄)	3050(m)	3025(m)	3010(sh,m)	2310(w)
	2260(w)	2230(w)	2205(w)	2185(w)
	2115(w)	2000(sh,w)	1375(w)	1349(m)
	1324(m)	1317(m)	1242(s)	1231(s)
	1191(m)	1181(m)	1060(m)	1040(m)
	1014(m)	921(m)	915(m)	873(m)
	853(m)	668(m)	639(m)	

¹H-NMR (CCl₄), 60 MHz.

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur
0,7 - 1,1	kompl.	1,09	β-H	
2,7 - 2,9	kompl.	1,00	α-H	

bb) siehe Tabelle XII, S.61

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4), 100 MHz, D-entkoppelt (siehe Spektrenankang)

δ/ppm	Signalform	Anzahl	Zuordnung	Struktur	
0,83	dubl. ($J=3,8$ Hz)	0,53	cis- β -H	s.S.137	
0,94	dubl. ($J=7,1$ Hz)	0,53	tr- β -H		
2,77	dubl. ($J=3,8$ Hz)	1,00	} α -H		
2,77	dubl. ($J=7,1$ Hz)				

MS; 30eV, m/e: 120 - 126

d_3 -123

m/e	120	121	122	123	124	125	126
relat. Intensität	0,108	1,474	1,188	19,000	1,694	18,034	0,526

d_0 -123

m/e	119	120	121	122	123
relative Intensität	0,432	19,414	0,884	18,540	0,490 cc)

Die Auswertung der massenspektroskopischen Daten ergab die folgenden Resultate:

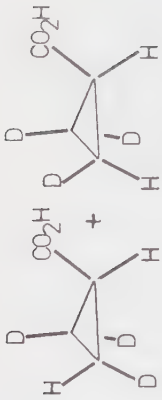
d_3 -Anteil: 93,7%, d_2 -Anteil: 5,0%, d_1 -Anteil: 1,3%
 d_0 -Anteil: <0,1%

cc) Mittelwerte aus 5 Messungen

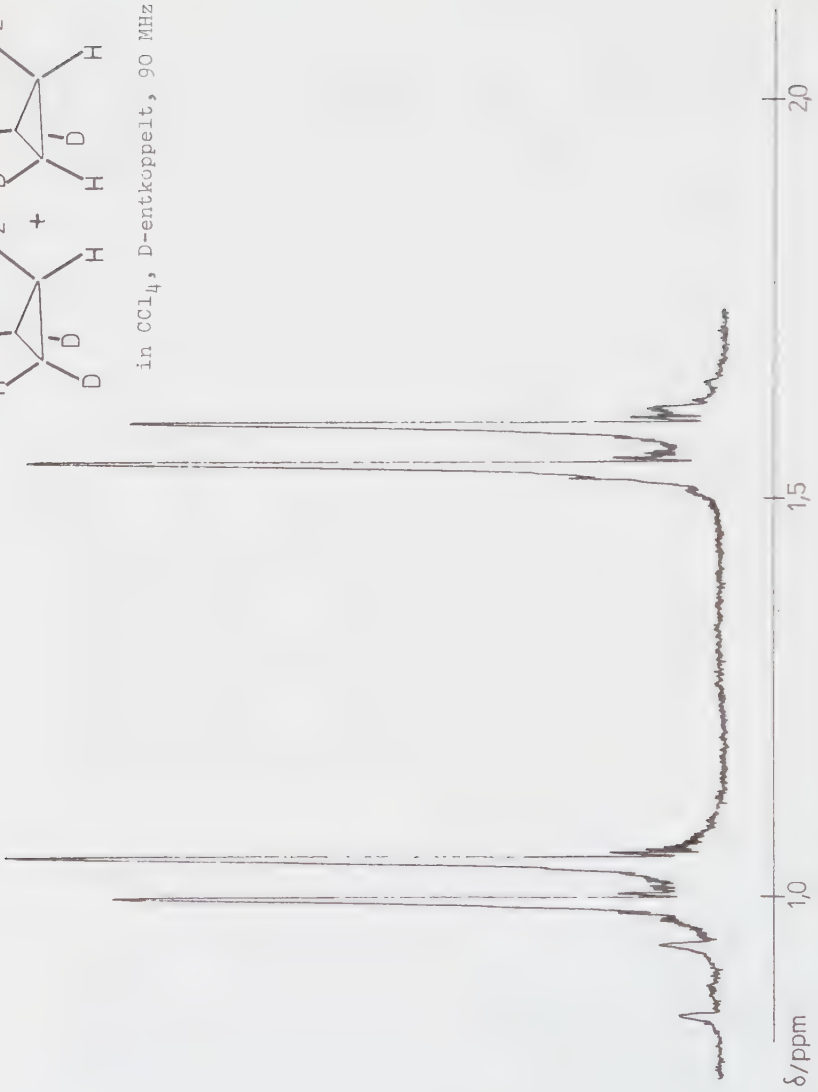
24. Spektrenanhang

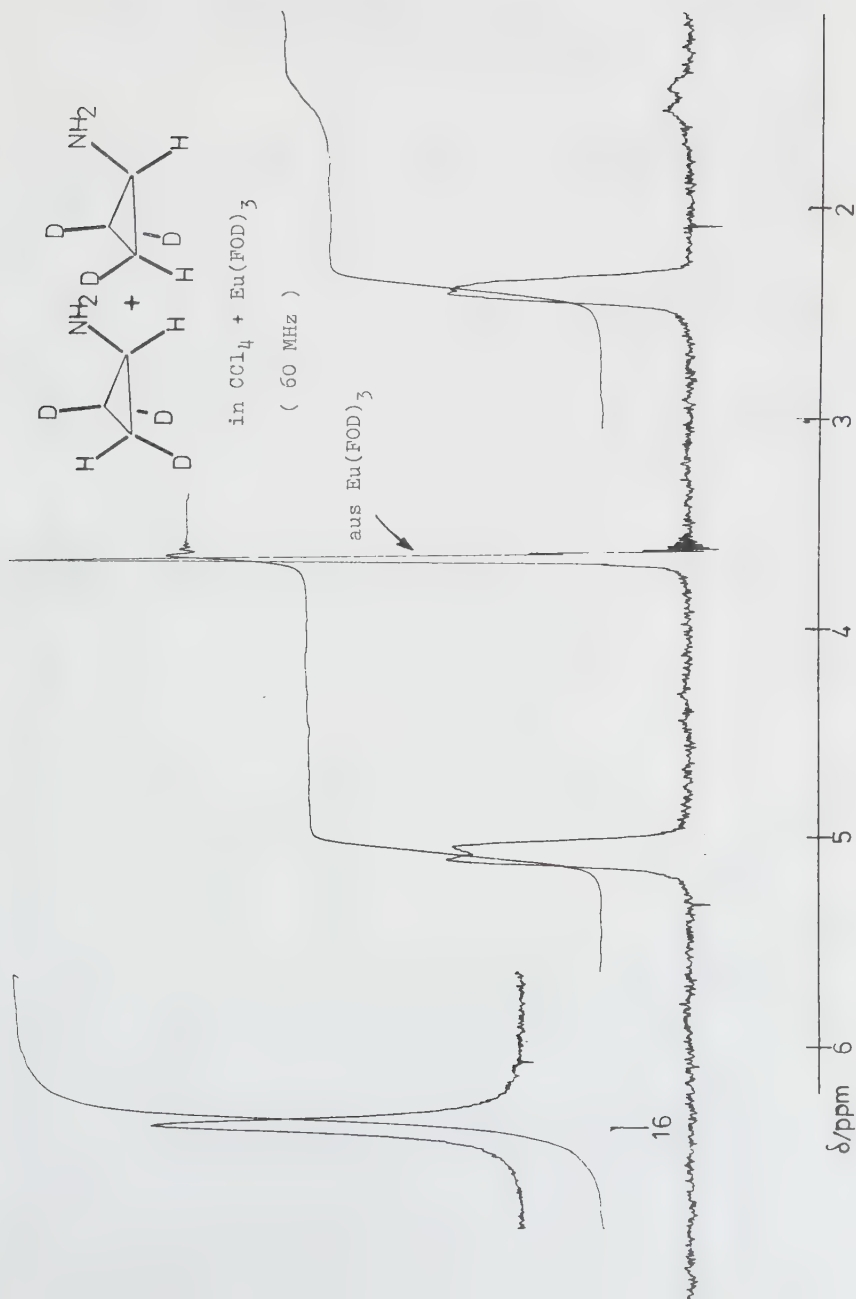
Die auf den folgenden Seiten abgebildeten ^1H -NMR-Spektren wurden an 60, 90 und 100 MHz-Geräten aufgenommen; verwendetes Lösungsmittel war in allen Fällen Tetrachlorkohlenstoff, als Standard diente ausschließlich Tetramethylsilan.

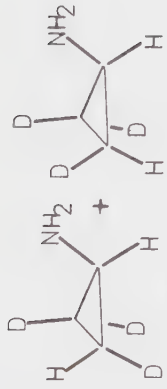
Deuterium- entkoppelte Spektren wurden durch Breitband-Entkopplung an 90 und 100 MHz-Geräten erhalten.



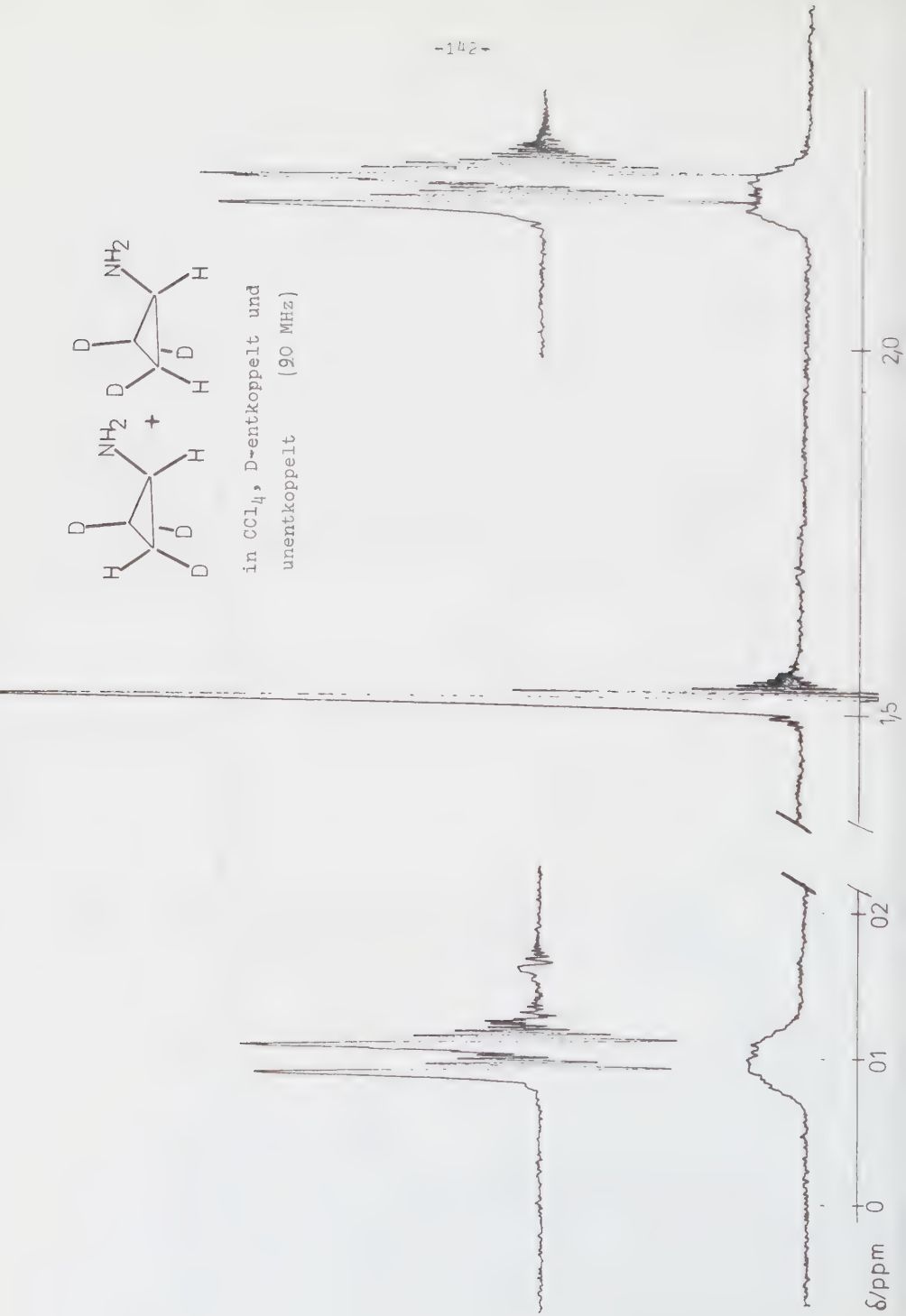
in CCl_4 , D-entkoppelt, 90 MHz

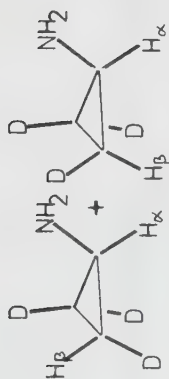






in CCl₄, D-entkoppelt und
unkentkoppelt (90 MHz)





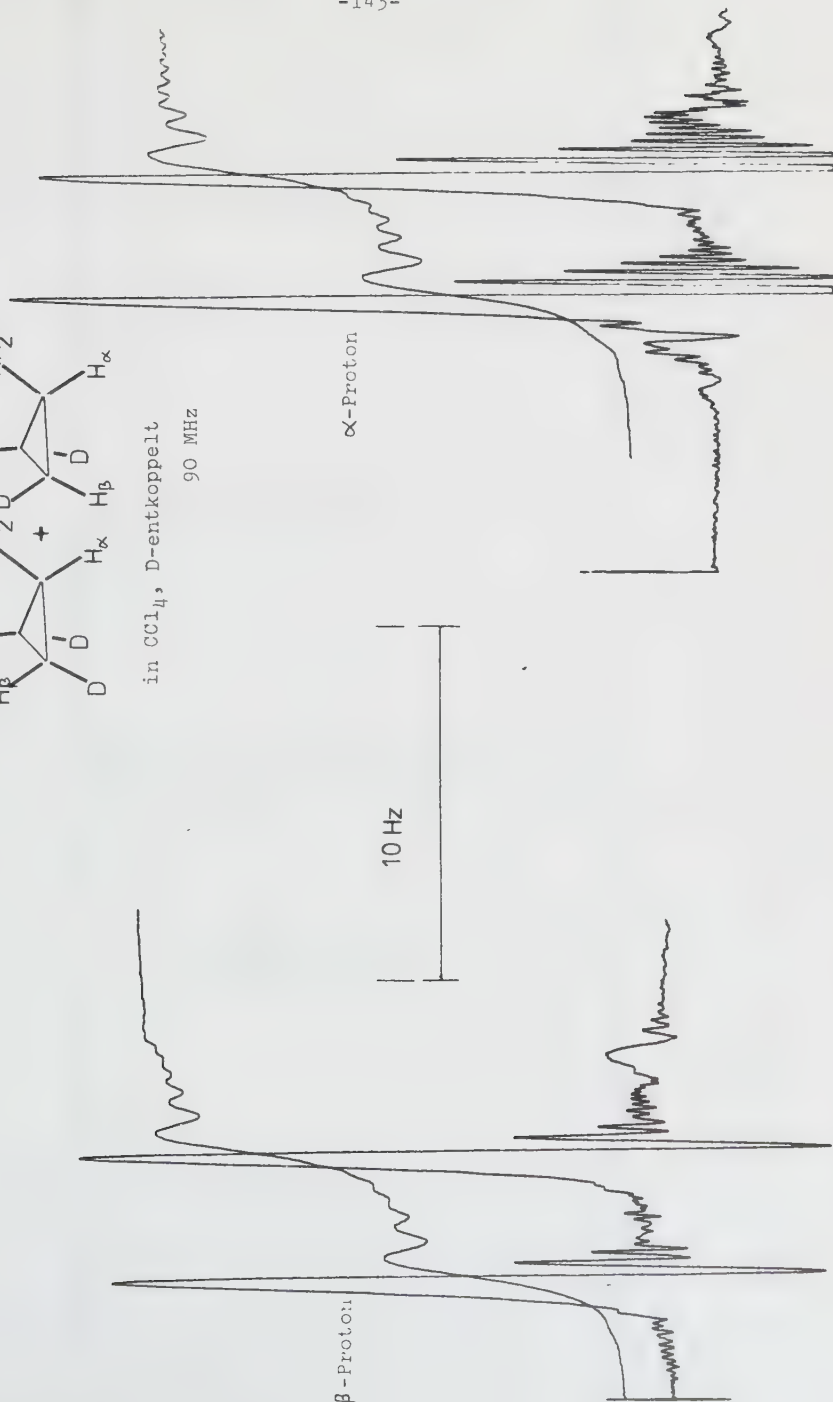
in CCl_4 , D-entkoppelt

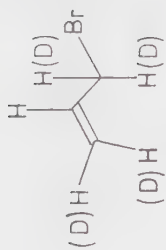
90 MHz

β -Proton:

α -Proton

10 Hz

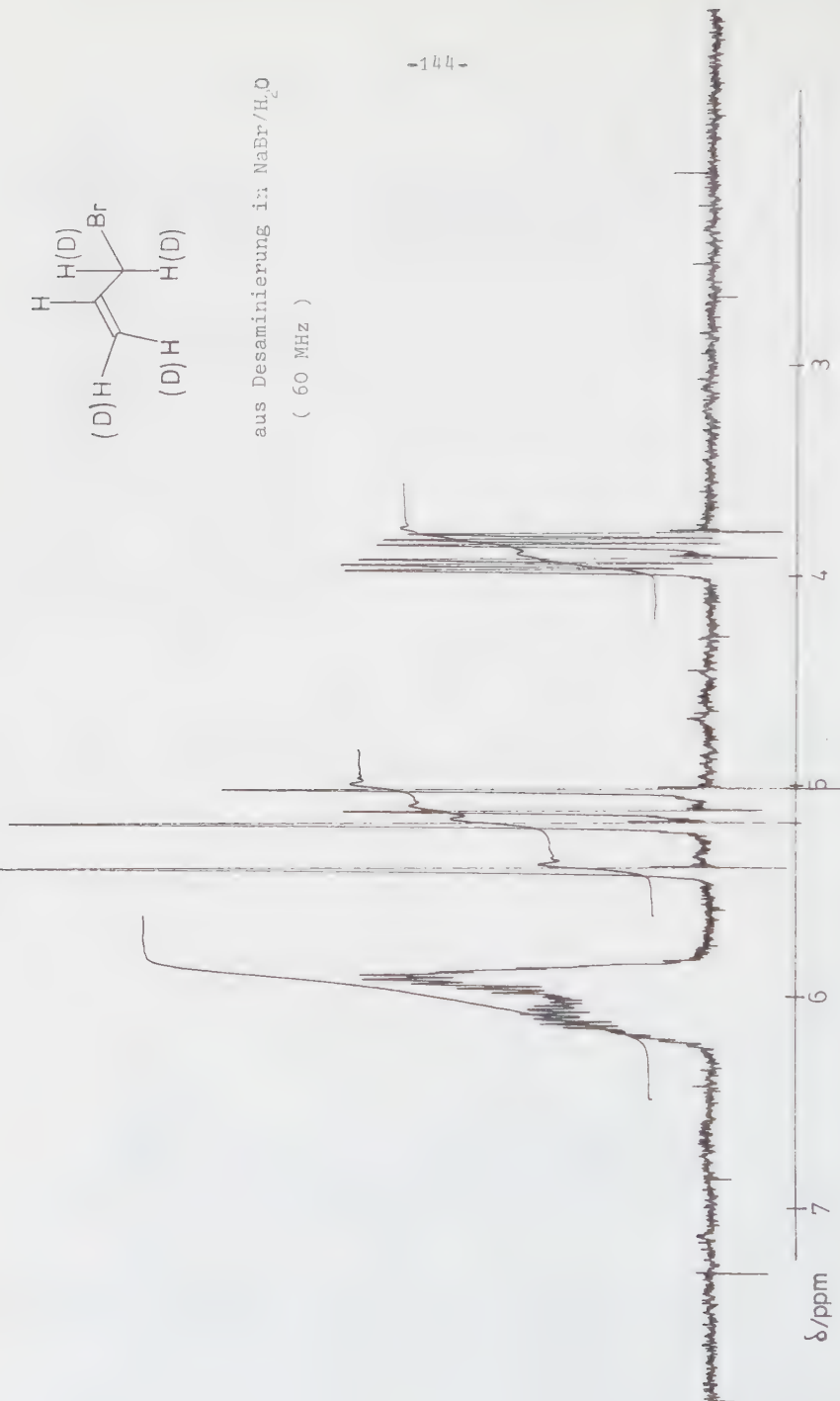


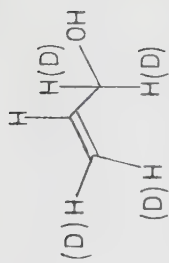


aus Desaminierung in: NaBr/H₂O

(60 MHz)

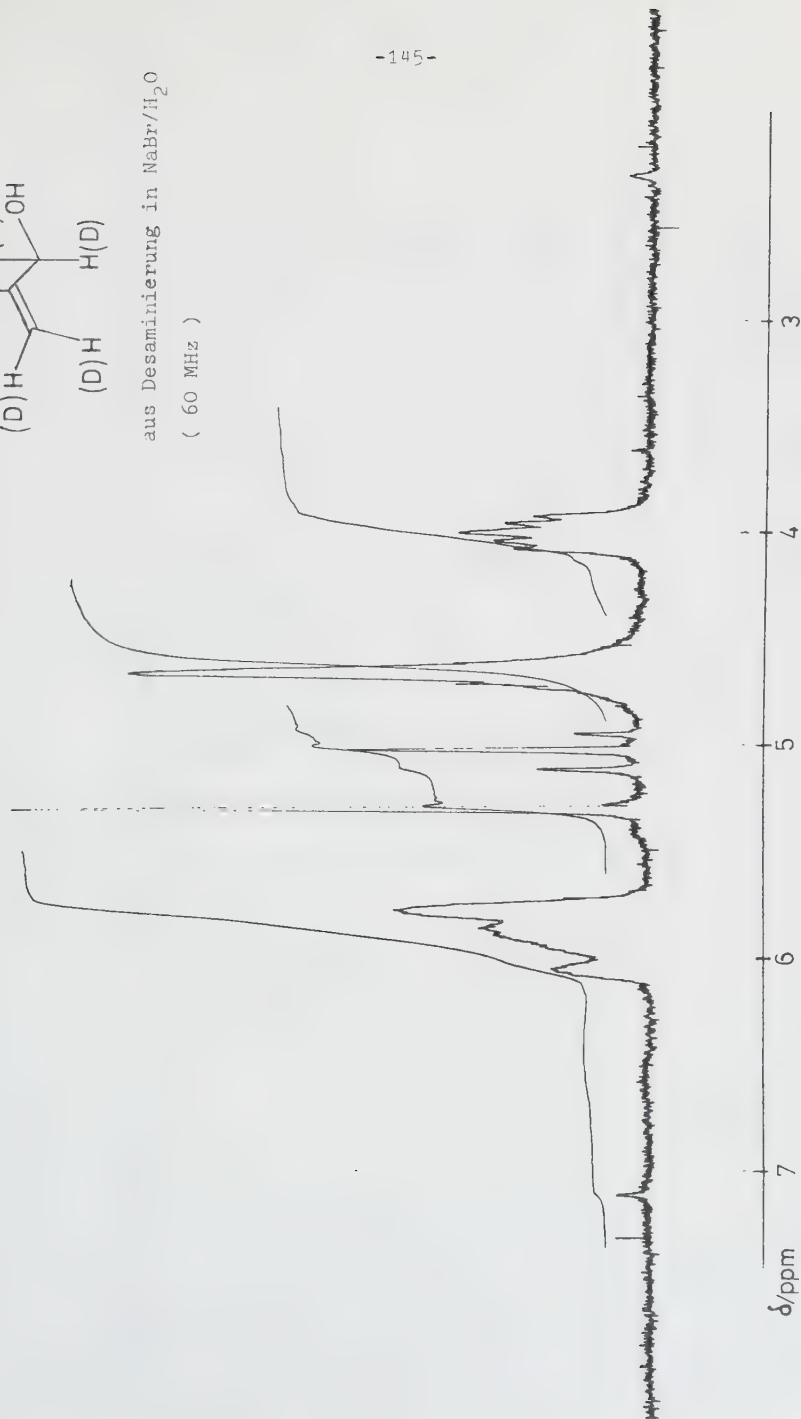
-144-

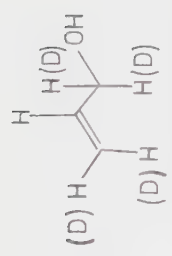




aus Desaminierung in NaBr/H₂O
(60 MHz)

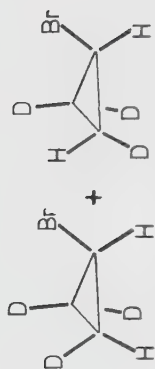
-145-





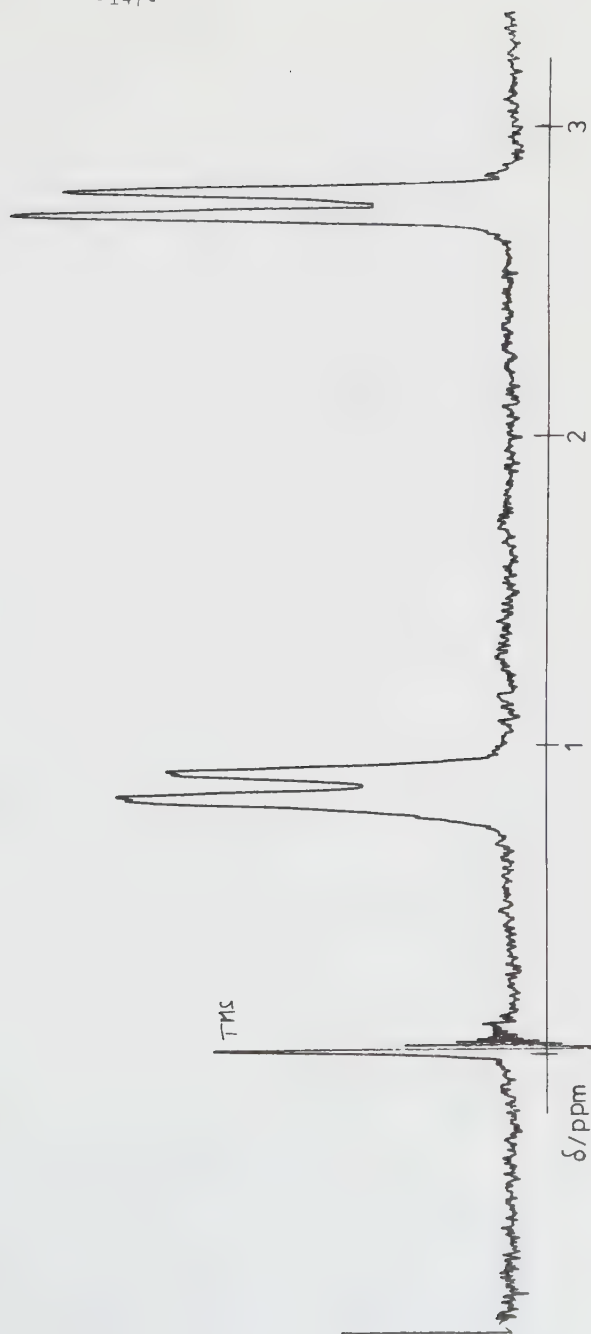
aus Desaminierung in H₂O
(60 MHz)

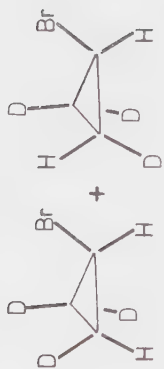




aus Desaminierung in NaBr/H₂O

(90 MHz)



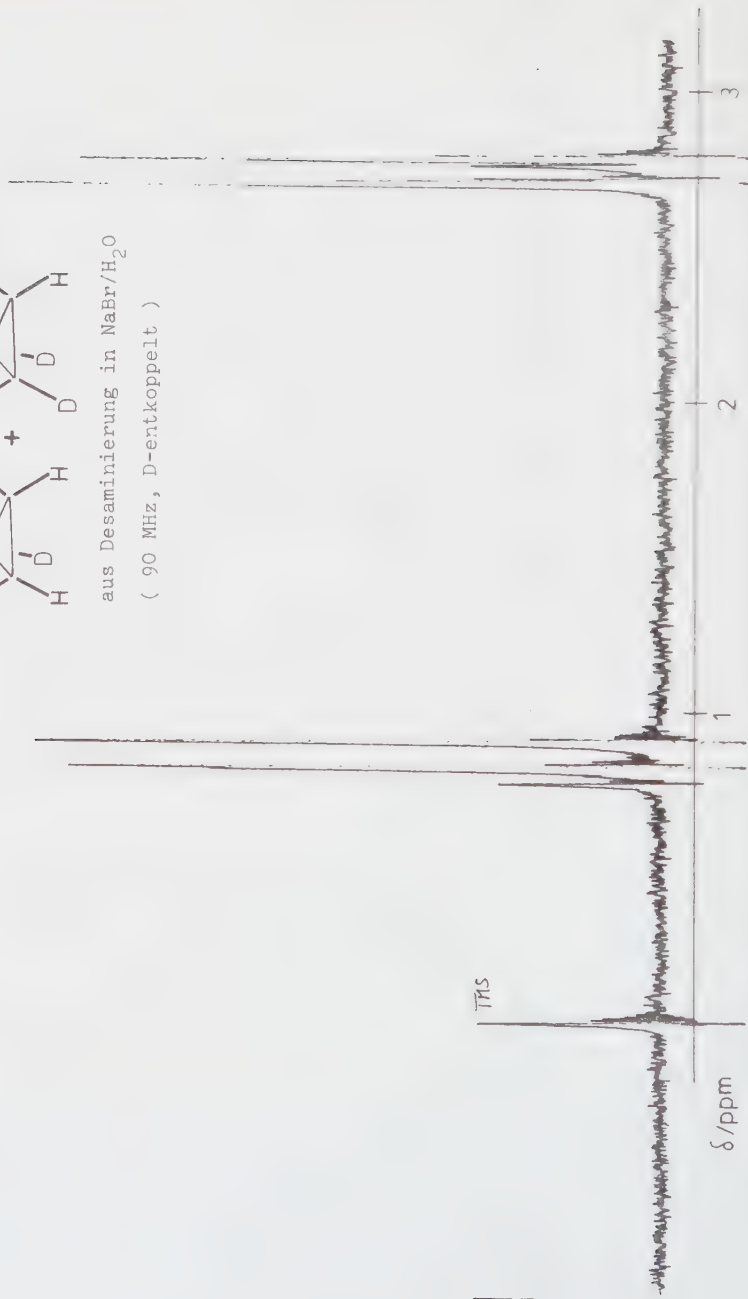


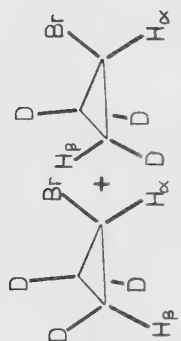
aus Desaminierung in NaBr/H₂O

(90 MHz, D-entkoppelt)

TMS

δ /ppm





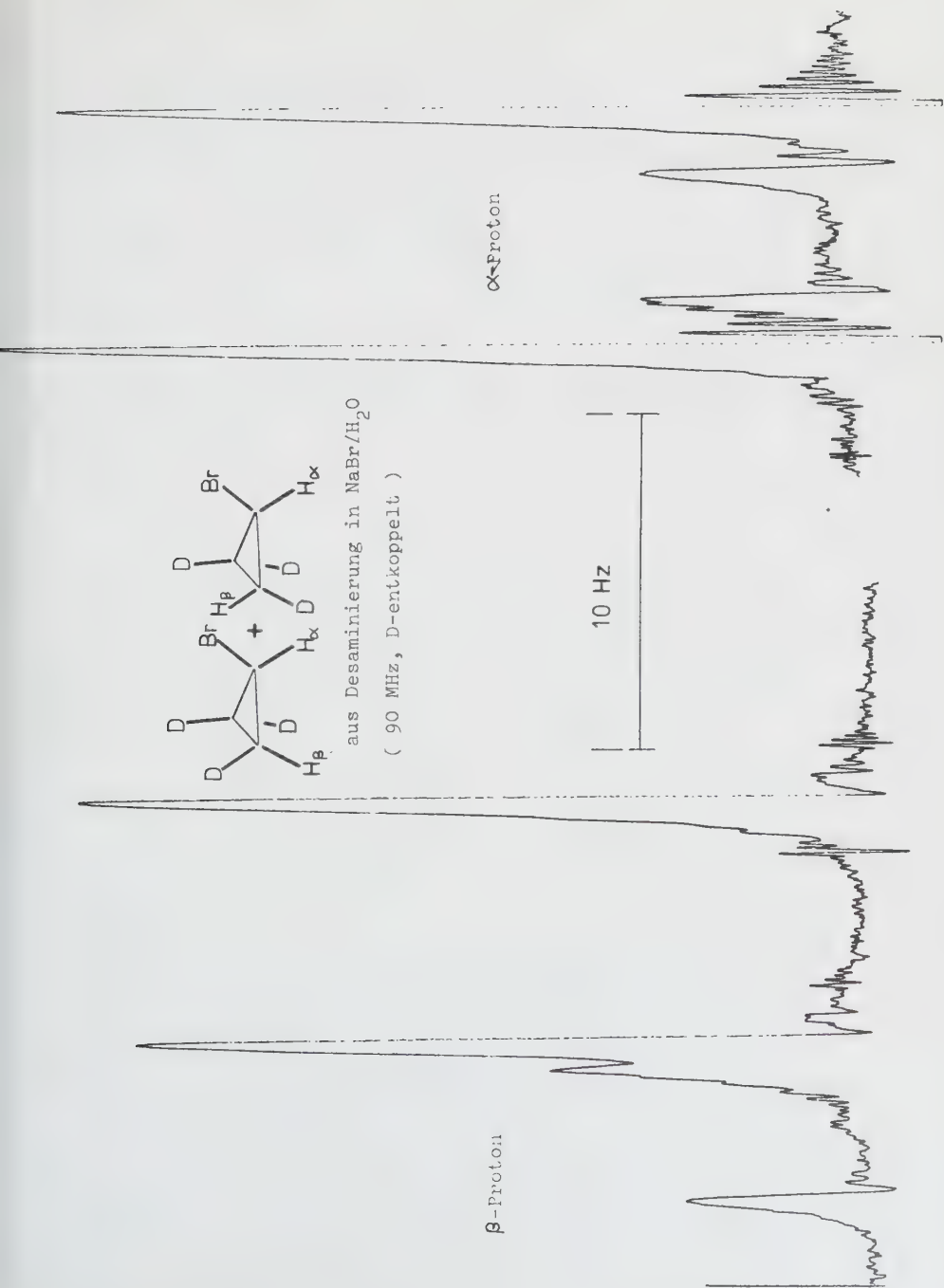
aus Desaminierung in NaBr/H₂O

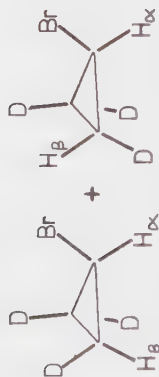
(90 MHz, D-entkoppelt)

β-Proton

α-Proton

10 Hz





aus Desaminierung in NaBr/H₂O
(100 MHz, D-entkoppelt)

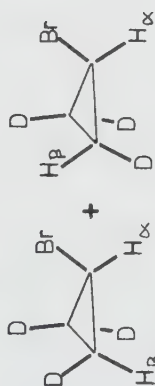
α-Proton

20 Hz

β-Proton

20 Hz

β -Proton



aus Hunsdiecker-Abbau
(100 MHz, D-entkoppelt)

20 Hz

α -Proton

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1a) R.B. Woodward, R. Hoffmann; J. Amer. Chem. Soc. 87, 395 (1965)
(Zusammenfassung in Angew. Chem. 81, 797 (1969))
- b) K. Fukui; Tetrahedron Lett. 1965, 2009 und Acc. Chem. Res. 4, 57 (1971)
- c) H.C..Longuet Higgins, E.W. Abrahamson; J. Amer. Chem. Soc. 87, 2045 (1965)
- 2) P. Merlet, S.D. Peyerimhoff, R.J. Buenker, S. Shih; J. Amer. Chem. Soc. 96, 959 (1974)
- 3a) M.S.J. Dewar, S. Kirschner; J. Amer. Chem. Soc. 93, 4290, 4291 (1971)
- b) M.S.J. Dewar; Chem. Brit. 11, 97 (1975) und J. Amer. Chem. Soc. 96, 5244 (1974)
- c) L. Farnell, W.G. Richards; J. Chem. Soc.(Chem. Comm.) 1973, 394
- 4) L. Radom, P.C. Hariharan, J.A. Pople, P.v.R. Schleyer; J. Amer. Chem. Soc. 95, 6531 (1973)
- 5) C.H. DePuy; Acc. Chem. Res. 1, 33 (1968)
- 6) P.v.R. Schleyer, W.F. Sliwinski, G.W. VanDine, U. Schöllkopf, J. Paust, U. Fellenberger; J. Amer. Chem. Soc. 94, 125 (1972)
- 7) W.F. Sliwinski, T.M. Su, P.v.R. Schleyer; J. Amer. Chem. Soc. 94, 133 (1972)
- 8) C.H. DePuy, L.G. Schnack, J.W. Hausser, W. Wiedemann; J. Amer. Chem. Soc. 87, 4006 (1965)
- 9) U. Schöllkopf, K. Fellenberger, M. Patsch, P.v.R. Schleyer, G.W. VanDine; Tetrahedron Lett. 1967, 3639
- 10a) D.T. Clark, G. Smale; J. Chem. Soc. (Chem. Comm.) 1969, 868, 1050
- b) D.B. Ledlie, E.A. Nelson; Tetrahedron Lett. 1969, 1175
- c) D.B. Ledlie, W.H. Hearne; Tetrahedron Lett. 1969, 4837
- d) W.J.M. vanTilborg, J.R. van der Vecht, H. Steinberg, Th.J. deBoer; Tetrahedron Lett. 1972, 1681
- e) P.E. Eaton, K. Lin; J. Amer. Chem. Soc. 87, 2052 (1965)
- f) H.C. Brown u.a.; J. Amer. Chem. Soc. 99, 7663 (1977)

- 11a) J.A. Landgrebe, L.W. Becker; J. Amer. Chem. Soc. 89, 2507 (1967) und ibid. 90, 395 (1968)
- b) B.A. Howell, J.G. Jewett; J. Amer. Chem. Soc. 93, 798 (1971)
- c) L. Fitjer, J.M. Conia; Angew. Chem. 85, 349 (1973)
- d) siehe auch Lit.26
- 12a) U. Schöllkopf, E. Ruban, P.Tonne, K. Riedel; Tetrahedron Lett. 1970, 5077
- b) D. Seebach, M. Braun; Angew. Chem. 84, 60 (1972) und Chem. Ber. 109, 669 (1976)
- c) D. Seebach, M. Braun, N. DuPres; Tetrahedron Lett. 1973, 3509
- 13a) H.H. Wassermann, M.S. Baird; Tetrahedron Lett. 1971, 3721
- b) G. Giusti; Bull. Soc. Chim. France 1972, 4335
- c) W.J.M. vanTilborg, H.Steinberg, Th. deBoer; Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 93, 287, 290, 294, 303 (1975); 94, 50 (1975)
- 14a) H.H. Wassermann, M.S. Baird; Tetrahedron Lett. 1970, 1729 und 1971, 3721
- b) W.J.M. vanTilborg, S.E. Schaafsma, H. Steinberg, Th. deBoer; Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 86, 417 (1967)
- c) J. Szmuskowicz, D.J. Duchamp, E. Cerda, C.G. Chidester; Tetrahedron Lett. 1969, 1309
- d) W.J.M. vanTilborg, G. Dooyeward, H. Steinberg, Th. deBoer; Tetrahedron Lett. 1972, 1677
- e) E. Jorgejan, W.J.M. vanTilborg, Ch.H.V. Dusseau, H.Steinberg, Th.J. deBoer; Tetrahedron Lett. 1972, 2359
- 15) M.S. Poutsma, P.A. Ibarbia; Tetrahedron Lett. 1970, 4962
- 16a) J. Salaün; J. Org. Chem. 41, 1237 (1976) und J. Org. Chem. 42, 28 (1977)
- b) J. Salaün; J. Org. Chem. 43, 2809 (1978)
- 17) U. Schöllkopf; Angew. Chem. 80, 603 (1968)
- 18) P.M. Warner, Shih-Lai Lu, Suae-Chen Chang; Tetrahedron Lett. 1978, 1947
- 19a) P.M. Warner, Shih-Lai Lu; J. Amer. Chem. Soc. 98, 6752 (1976) und J. Amer. Chem. Soc. 97, 2536 (1975)
- b) P.M. Warner, R.F. Palmer, Shih-Lai Lu; J. Amer. Chem. Soc. 99, 3773 (1977)

- 19c) P.M. Warner, Shih-Lai Lu, E. Myers, P.W. deHaven,
R.A. Jakobson; J. Amer. Chem. Soc. 99, 5102 (1977)
und Tetrahedron Lett. 1975, 4449
- d) P.M. Warner, R.C. LaRose, R.F. Palmer, Chee-Man Lee,
D.O. Ross, J.C. Clardy; J. Amer. Chem. Soc. 97, 5507
- e) P.M. Warner, J. Fayos, J. Clardy; Tetrahedron Lett.
1973, 4473
- 20) D.B. Ledlie, W. Barber, F. Switzer; Tetrahedron Lett.
1977, 607
- 21) D.B. Ledlie, T. Swan, J. Pile, L. Bowers; J. Org. Chem.
41, 419 (1976)
- 22a) D.B. Ledlie, J. Knetzer, A. Gittermann; J. Org. Chem.
39, 708 (1974)
- b) D.B. Ledlie, L. Bowers; J. Org. Chem. 40, 792 (1975)
- c) D.B. Ledlie; J. Org. Chem. 37, 1439 (1972)
- 23a) C.B. Reese, A.C. Risius; Tetrahedron Lett. 1976, 4847
- b) C.B. Reese, M.R.D. Stebles; J. Chem. Soc. (Chem. Comm.)
1972, 1231 und Tetrahedron Lett. 1972, 4427
- 24) W. Kutzelnigg; Tetrahedron Lett. 1976, 4965
- 25) U. Schöllkopf, E. Ruban, P. Tonne, K. Riedel; Tetra-
hedron Lett. 1970, 5077
- 26) J.J. Gajewski, J.P. Oberdier; J. Amer. Chem. Soc. 94,
6053 (1972)
- 27) W. Kirmse, Angew. Chem. 88, 273 (1976)
- 28) I. Ugi, P. Gillespie; Angew. Chem. 83, 493 (1971)
- 29) W.D. Stohrer, K.R. Schmieder; Chem. Ber. 109, 285 (1976)
- 30a) I. Ugi, D. Lenoir, T. Elgomati; Angew. Chem. 87, 66
(1975)
- b) I. Ugi, D. Lenoir, T. Elgomati, J. Gasteiger; Chem.
Ber. 109, 862 (1976)
- c) U. Mislw, F. Ogura, C.A. Maryanoff; Tetrahedron Lett.
1975, 4095
- d) A.S. Dreiding, L. Hoesch, M. Karpf, T. Vergnani; Helv.
Chem. Acta 58, 273 (1975)
- 31a) D. Seebach, M. Liesner u.a.; Helv. Chem. Acta 59, 1547
(1976)
- b) D. Seebach, M. Liesner u.a.; Chem. Ber. 109, 1589 (1976)
- c) D. Seebach, M. Liesner, H.J. Lindner, B. Kitschke;
Helv. Chem. Acta 60, 1151 (1977)

- 32) H. Kunze; Zeitschrift für Naturf. 31b, 1676 (1976)
- 33) K. Alder, K.H. Backendorf; Chem. Ber. 71, 2199 (1938)
- 34) D. Ginsburg, B.E. North, J. Kalo, C. Amith; Tetrahedron 30, 479 (1974)
- 35) L.A. Paquette, W.E. Heyd, G.L. Thompson; J. Amer. Chem. Soc. 96, 3177 (1974)
- 36) J. Weinstock; J. Org.Chem. 26, 3511 (1961)
- 37) D.E. Applequist, A.H. Peterson; J. Amer. Chem. Soc. 82, 2372 (1960)
- 38) G.B. Payne; J. Org. Chem. 32, 3351 (1967)
- 39) L.L. McCoy; J. Amer. Chem. Soc. 80, 6568 (1958)
- 40) J.W. Wheeler, S.J. Uhm, W.S. Stewart, C.C. Schroff; J. Org. Chem. 36, 3356 (1971)
- 41) J.J. Bloomfield, S.L. Lee; J. Org. Chem. 32, 3919 (1967)
- 42) W. Kirmse, H.Dietrich; Chem. Ber. 98, 4028 (1965)
- 43) Houben/Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Bd 6/2 S.782
- 44) J.B. Lambert, K. Kobayashi; J. Org. Chem. 42, 1254 (1977)
- 45) P.M. Warner, Shih-Lai Lu; Tetrahedron Lett. 1976, 4665
- 46) H. Jendralla, Dissertation Bochum 1977
- 47) J. March "Advanced Organic Chemistry", Int. Stud. Ed., McGraw Hill 1968 S. 257, 295 und dort zit. Lit.
- 48) A. Streitwieser Jr; J. Org. Chem. 22, 861 (1957)
- 49) C.H. DePuy, D.H. Gibson; Chem. Rev. 74, 605 (1974)
- 50) P.v.R. Schleyer, J.A. Pople, L. Radom; J. Amer. Chem. Soc. 95, 8193 (1973)
- 51) D.H. Aue u.a.; J. Amer. Chem. Soc. 98, 6700 (1976)
- 52) G.A. Olah, G. Liang, D.B. Ledlie, M.G. Costopoulos; J. Amer. Chem. Soc. 99, 4196 (1977)
- 53) X. Creary; J.Org. Chem. 41, 3734 (1976)
- 54) J.D. Roberts, V.C. Chambers; J. Amer. Chem. Soc. 73, 5034 (1951)
- 55) siehe Lit. 6 und dort zit. Lit.
- 56) P.v.R. Schleyer, T.M. Su, M. Saunders, J.C. Rosenfeld; J. Amer. Chem. Soc. 91, 5174 (1969)
- 57) S. Winstein, W.G. Young, S.H. Sharpman; J. Amer. Chem. Soc. 82, 1376 (1960)
- 58) P.v.R. Schleyer, T.M. Su, W.F. Sliwinski; J. Amer. Chem. Soc. 91, 5386 (1969)

- 59) C.K. Fay, J.B. Grubner, L.F. Johnson, P.W. Westermann;
J. Org. Chem. 38, 3122 (1973)
- 60) A. Stréitwieser Jr; Chem. Rev. 56, 571 (1956)
- 61) E.H. Halevi; Progr. Phys. Org. Chem. 1, 109 (1953)
- 62) J.J. Bloomfield, J.S.R. Irelan; J. Org. Chem. 31,
2017 (1966)
- 63) J.J. Bloomfield; Tetrahedron Lett. 1968, 587
- 64) U. Schräpler, K. Rühlmann; Chem. Rev. 97, 1383 (1964)
- 65) E.D. Bergmann, J. Szmuszkowicz; Bull. Res. Council
Israel 3, 93 (1953) bzw.: CA 49, 1686d
- 66) E.D. Bergmann, A. Becker; J. Amer. Chem. Soc. 81,
221 (1959)
- 67) T. Saegusa u.a.; J. Org. Chem. 33, 544 (1968)
- 68) E. Schuster; Angew. Chem. 73, 81 (1961)
- 69) W. Ando u.a.; J. Org. Chem. 36, 1732 (1971)
- 70) CA 78, 123954g
- 71) K. Hoffmann, S.F. Orochena, S.M. Sax; J. Amer. Chem.
Soc. 81, 992 (1959)
- 72) H.M. Walborsky, A.E. Young; J. Amer. Chem. Soc. 86,
3283 (1964)
- 73) R.G. Kadesch; J. Amer. Chem. Soc. 68, 41 (1946)
- 74) P.D. Bartlett, S.D. Ross; J. Amer. Chem. Soc. 70,
926 (1948)
- 75) Organic Synthesis, Coll. Vol. III S. 793
- 76) F. Coussemant u.a.; Bull. Soc. Chim. France 1971, 1731
- 77) W. Kirmse, D. Hasselmann, U. Seipp; Chem. Ber. 105,
850 (1972)
- 78) W.M. Smith u.a.; J. Amer. Chem. Soc. 78, 626 (1956)

Herrn Dr. Müller und seinen Mitarbeitern danke ich
für die Aufnahme von Massenspektren, Herrn Dr. Dietrich
und seinem Arbeitskreis für die Aufnahme zahlreicher
NMR-Spektren.

L E B E N S L A U F

Geboren: 12.09.1950 als zweites von fünf
Kindern der Eheleute Bernhard und
Josefa Engbert in Brochterbeck,
Kr. Tecklenburg

Schulausbildung: 1957 - 1962 Volksschule Brochterbeck
1962 - 1970 Gymnasium Ibbenbüren
Juni 1970 Abitur

Wehrdienst: 1970 - 1971

Studium: Beginn des Chemiestudiums 01.11.1971
in Bochum
1973 Vordiplom
1976 Diplom
seit Mai 1978 wiss.Ass.(m.d.V.b.)

